

# EXPERIENTIA



REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES  
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT  
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE  
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:

A.v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE  
Bern Zürich Genève

Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10  
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. II - Fasc. II

15. XI. 1946

Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

S. GORODETZKY: La détermination expérimentale de la masse des mésotons par les méthodes d'ionisation . . . . .	421
A. KROGH: The Comparative Physiology of Respiratory Organs . . . . .	431
S. DIJKGRAAF: Die Sinneswelt der Fledermäuse . . . . .	438
P. RONDONI: A propos du rapport entre race et cancer (Disputanda) . . . . .	448

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen  
Comunicazioni preliminari - Preliminary reports

C. A. GROB und TH. BRUNNER: Der Vitaminbedarf des amerikanischen Reismehlkäfers <i>Tribolium confusum</i> Duval . . . . .	449
W. E. DE MOL: Seedswinning of <i>Scilla sibirica</i> , especially of Spring Beauty . . . . .	450
Z. M. BACQ et M. FLORKIN: Sur la spécificité des principes extraits de la région neuro-glandulaire de l'ascidie <i>Ciona intestinalis</i> . . . . .	451
J. PRIGOGINE et J. M. WIAME: Biologie et thermodynamique des phénomènes irréversibles . . . . .	451
C. HEYMANS: Influences de la tubocurarine sur la régulation proprioceptive de la pression artérielle . . . . .	453
A. DI MARCO: Antibiotico attivo sui bacilli del tifo . . . . .	454
V. ERSPAMER e A. PAOLINI: Istamina «condizionatore positivo» dell'azione purgativa di alcuni drastici . . . . .	455
R. JEENER: Sur les liens de la phosphatase alcaline avec les nucléoprotéides du noyau cellulaire et des granules cytoplasmiques . . . . .	458
E. POUTERMAN et A. GIRARDET: Fluoruration du DDT . . . . .	459
R. BECHER und S. LEYA: Löslichkeitserhöhung von Sulfonamiden durch Pektin . . . . .	459
A. LIPSCHUTZ: L'action antitumorale des stéroïdes . . . . .	460
O. BUCHER: Zur Untersuchung lebender menschlicher Leukozyten <i>in vitro</i> . . . . .	461

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen - Recensioni - Reviews

Vorlesungen über Infinitesimalrechnung. Von A. Ostrowski (Verlag Birkhäuser, Basel 1946) (Ref. W. Scherrer) . . . . .	463
Science and Scientists in the Netherlands Indies. Edited by Pieter Honig and Frans Verdoorn (The Chronica Botanica Co., Waltham, Mass., U.S.A. 1945) (Réd. Ch. J. Bernard) . . . . .	464
Die Signalübermittlung im Nerven. Von A. v. Muralt (Verlag Birkhäuser, Basel 1946) (Réd. A. M. Monnier) . . . . .	464

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia majorum - The Centenary of the Chemical Society in London - Corrigendum . . . . .	465/468
---	---------

«Experientia» publierá:

1. des articles originaux sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de brèves communications;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées*.

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch zusammenfassende *Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze vorläufige *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. articoli originali riassuntivi, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. brevi relazioni;
3. recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

## E X P E R .

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse:  $\frac{1}{4}$  page fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  page fr. 120.—,  $\frac{3}{4}$  page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

*Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.*

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungsdatum, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisreparabzüge im Format 14,5×21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separabzüge sind vor dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen:  $\frac{1}{4}$  Seite Fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  Seite Fr. 120.—,  $\frac{3}{4}$  Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

*Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel*

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5×21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera:  $\frac{1}{4}$  pag. fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  pag. fr. 120.—,  $\frac{3}{4}$  pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Svizzera.

*Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.*

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5×21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising:  $\frac{1}{4}$  page fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  page fr. 120.—,  $\frac{3}{4}$  page fr. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phoné 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

*Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.*

## HELVETICA PHYSICA ACTA

Jährlich 6 bis 8 Hefte

Abonnementspreis:

Schweiz Fr. 28.-, Ausland Fr. 34.-

Die «Helvética physica acta» sind das offizielle Organ der Schweiz. physikalischen Gesellschaft. Sie enthalten weitaus den größten Teil aller in der Schweiz oder von Schweizern im Ausland veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten aus allen Gebieten der Physik, sowohl experimentelle als auch theoretische Untersuchungen. Die Arbeiten erscheinen in den schweizerischen Landessprachen. — Für Mitglieder der Schweiz. physikalischen Gesellschaft ist der Abonnementspreis in der Schweiz Fr. 18.50, im Ausland Fr. 24.-.

VERLAG BIRKHÄUSER AG.  
BASEL

## ECLOGAE GEOLOGICAE HELVETIAE

Jährlich zwei Hefte zu ca. Fr. 10.-

(je nach Umfang)

Die «Eclogae geologicae Helvetiae», das wissenschaftliche Publikationsorgan der Schweizerischen Geologischen Gesellschaft, veröffentlichen deutsch, französisch oder englisch abgefaßte Originalabhandlungen ihrer Mitglieder. Neben regionalen schweizerischen und ausländischen Arbeiten enthält die Zeitschrift auch Übersichtsdarstellungen aus den Gebieten der allgemeinen und angewandten Geologie, Stratigraphie, Tektonik und Paläontologie. Die «Eclogae geologicae Helvetiae» werden in Jahresbänden zu zwei Heften den Mitgliedern der Gesellschaft gegen einen Jahresbeitrag von Fr. 12.- zugestellt.

VERLAG BIRKHÄUSER AG.  
BASEL

## DR. LOUIS DISERENS

*Neueste Fortschritte und Verfahren in der chemischen Technologie der Textilfasern*

In zwei Teilen

\*

Erster Teil

## Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe

*Hilfsmittel in der Textilindustrie*

BAND I

Neu bearbeitete und vermehrte 2. Auflage · Format 23 × 16 cm · 656 Seiten

Mit zahlreichen Tabellen der einschlägigen Hilfsmittel

In Ganzleinenband Fr. 68.-

*Inhalt:* Fortschritte in der Anwendung der Küpenfarbstoffe — Die Anwendung der Schwefelfarbstoffe — Indigosole — Fortschritte auf dem Gebiete der unlöslichen Azofarbstoffe — Fortschritte auf dem Gebiete der Beizenfarbstoffe.

*Zu beziehen durch die Buchhandlungen*

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Seit 1. Januar 1946 erscheint in unserem Verlag  
die Zweimonatsschrift

## ELEMENTE DER MATHEMATIK

*Revue de mathématiques élémentaires*  
*Rivista di matematica elementare*  
*Zeitschrift zur Pflege der Mathematik und zur  
Förderung des mathematisch-physikalischen Unterrichts*  
*Organ für den Verein Schweizerischer Mathematiklehrer*

Die Zeitschrift hat in ihrem Arbeitsbereich Abhandlungen aus allen Gebieten der reinen und angewandten Mathematik, der mathematischen Physik und der Geschichte der Mathematik aufgenommen, die für ein breiteres Publikum von allgemeinem Interesse sind. Sie versucht, durch Forschungsberichte und Literaturübersichten die Verbindung zwischen der Schulmathematik und der wissenschaftlichen Forschung aufrechtzuerhalten. Die zahlreichen Aufgaben, für die eine besondere Rubrik reserviert wurde, sollen dem Lehrer mannigfache Hinweise für den Unterricht geben.

*Abonnementspreis für jährlich 6 Hefte  
im Umfang von je 16 Seiten Fr. 6.— (Ausland Fr. 9.—)  
Einzelnummer Fr. 1.50*

*Abonnementsbestellungen durch jede Buchhandlung oder  
beim*

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

## OPTISCHE INSTRUMENTE

Mikroskope für alle Zwecke  
Blutkörper-Zählkammern  
Mikroskopierlampen  
Refraktometer  
Polarimeter  
photoelektrische Kolorimeter  
Spektrophotometer

Jetzt wieder ab Lager  
oder kurzfristig lieferbar!

**GANZ & CO**  
BAHNHOFSTR. 40  
TELEFON 239773 *Zürich*

## HELVETICA CHIMICA ACTA

*Eigentum der Schweizerischen chemischen Gesellschaft  
Herausgegeben von einem Redaktionskomitee*

Die «Helvetica chimica acta» setzen sich das Ziel, die Ergebnisse der Forschungsarbeit sämtlicher in der Schweiz lebender Chemiker sowie der im Ausland lebenden Chemiker schweizerischer Nationalität in den drei Landessprachen zu veröffentlichen.

Die «Helvetica chimica acta» erscheinen jährlich in 6 bis 8 Heften und werden den ordentlichen Mitgliedern der Schweizerischen chemischen Gesellschaft kostenlos zugestellt.

Aufnahmegesuche als Mitglied sind an den Vorstand der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Basel 7, zu richten.

Der Jahresbeitrag für ordentliche Mitglieder beträgt: in der Schweiz Fr. 25.—, im Ausland sFr. 28.— (Fr. 3.— Anteil an Mehrkosten für Porto). Alle Zahlungen sind an den Schatzmeister der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (Direktor Dr. M. Hartmann) Basel 7, zu richten, Postcheckkonto V 3973.

Für Nichtmitglieder beträgt der Abonnementspreis sFr. 35.— plus Porto; zu beziehen durch die Buchhandlungen oder direkt beim Kommissionsverleger Georg & Co., Freie Straße 10, Basel.

## La détermination expérimentale de la masse des mésotons par les méthodes d'ionisation

Par S. GORODETZKY, Strasbourg

### 1<sup>o</sup> Introduction

Le rayonnement cosmique au niveau de la mer, est composé principalement de mésotons et d'électrons — dans la proportion de 70 mésotons pour 30 électrons environ.

Le mésoton est une particule qui à l'heure actuelle n'est pas encore très bien connue du point de vue expérimental. Les mesures, pour un certain nombre de raisons, sont difficiles. On sait que le mésoton a une masse intermédiaire, entre celle de l'électron et celle du proton, soit de l'ordre de 200 fois la masse de l'électron. La charge du mésoton est la même que celle de l'électron, c'est la charge élémentaire. Elle peut être positive ou négative. Le spin du mésoton est très probablement entier et a sans doute la valeur 0 ou 1 (en unité  $\hbar$ ). Enfin le mésoton est une particule instable, dont la vie moyenne est de  $2 \cdot 10^{-6}$  sec.

L'étude du mésoton est évidemment intéressante du fait que l'on se trouve en présence d'une particule fondamentale nouvelle trouvée expérimentalement dans le rayonnement cosmique.

Mais ce qui augmente encore considérablement l'intérêt de cette étude, est le fait que le mésoton doit être considéré comme l'aspect corpusculaire du champ nucléaire<sup>1</sup>.

### 2<sup>o</sup> La mesure de la masse

Les mesures relatives au mésoton ont porté jusqu'ici principalement sur la masse et la vie moyenne.

On se limitera ici aux mesures de masse, laissant de côté délibérément tout ce qui a trait à la vie moyenne.

De même on ne parlera pas ici des considérations qui conduisent à attribuer au mésoton la charge élémentaire<sup>2</sup> ni des considérations relatives au spin.

La mesure de la masse, permet en principe l'identification de la particule.

<sup>1</sup> On n'a pas réussi jusqu'ici à extraire des mésotons de noyaux d'atomes. Certains résultats, annoncés en ce sens, ont été retirés. Mais il est probable que le développement des machines à particules rapides (cyclotrons, bétatrons, synchrotrons, etc.), amènera prochainement la découverte du mésoton créé dans le noyau.

<sup>2</sup> S. GORODETZKY, Spin et charge du mésoton. Congrès du Mésoton, sous la présidence de M. LOUIS DE BROGLIE (1944).

3<sup>o</sup> Les différentes méthodes de mesure de masse ne faisant pas appel à la considération de l'ionisation

#### a) Un mot sur la méthode du spectrographe de masse<sup>1</sup>

La première méthode de mesure de masse qui vient à l'esprit est sans doute la méthode du spectrographe de masse. C'est au moyen de cette méthode que l'on a mesuré la masse de toutes les particules connues chargées électriquement, comme l'électron, le proton, l'hélion, etc.

Mais si l'on essaie d'appliquer cette méthode à la mesure de la masse des mésotons cosmiques on se heurte à des difficultés insurmontables. La difficulté principale est la suivante: un spectrographe de masse est, très schématiquement, un appareil comprenant d'une part, une région dans laquelle règne un champ magnétique, d'autre part une région dans laquelle règne un champ électrique. Une particule électrisée animée d'une certaine vitesse se trouve déviée, d'une part du fait du champ électrique, d'autre part du fait du champ magnétique. La mesure expérimentale de ces deux déviations donne la masse de la particule.

Si la particule est très rapide — ce qui est le cas des particules du rayonnement cosmique — il faut des champs considérables pour obtenir une déviation appréciable de la particule. Il est certain que l'on disposera de champs magnétiques suffisants pour donner une déviation appréciable au plus grand nombre des particules cosmiques, ainsi qu'en témoignent les photographies de chambre Wilson baignant dans un champ magnétique.

Mais les champs électriques dont on dispose, sont trop faibles. On peut montrer qu'un champ électrique de 30000 V/cm imprime à la trajectoire de la particule la même courbure<sup>2</sup> qu'un champ magnétique de 100 gauss seulement, ce qui est notoirement insuffisant étant donné la vitesse des mésotons du rayonnement cosmique.

<sup>1</sup> S. GORODETZKY, Le spectrographe de masse relativiste. C. R. 217, 479 (1943).

<sup>2</sup> La courbure dans le cas du champ magnétique et dans le cas du champ électrique est évidemment de nature bien différente.

### b) Peut-on ralentir les mésotons trop rapides?

Une question se pose alors — et cette question se retrouve à propos de toutes les méthodes de mesure de masse de mésotons: ne pourrait-on ralentir suffisamment les mésotons de manière à rendre possible l'utilisation du spectrographe de masse? — la réponse à cette question est assez paradoxale. Lorsque on cherche à ralentir les mésotons du rayonnement cosmique au moyen d'écrans de matière dense, on constate qu'une certaine proportion des particules entrant dans l'écran y restent, sont arrêtées dans l'écran. Les particules qui sortent, ont encore une vitesse trop grande pour se prêter aux mesures de masse. Ceci tient, à ce que le spectre des moments  $\rho$  des mésotons que l'on observe (au niveau de la mer), est très étendu. L'intensité globale du rayonnement n'est pas très grande. Il y a relativement très peu de particules dans un intervalle donné  $\Delta\rho$  du spectre des moments. Or, un écran d'épaisseur donnée (épaisseur d'ailleurs dans une très large mesure arbitraire) n'amène dans le domaine des vitesses utilisables pour la mesure des masses qu'une bande  $\Delta\rho$  extrêmement étroite, du spectre des moments, correspondant à une fraction très faible du nombre total des mésotons cosmiques.

Aussi est-on amené à se contenter d'observer les mésotons aux vitesses auxquelles ils nous arrivent, à les observer au vol pour ainsi dire. Plus exactement, dans toutes les méthodes on devra se contenter de faire les mesures sur le très petit nombre de mésotons (queue du spectre du côté des faibles moments) qui nous arrivent avec une vitesse pas trop grande (soit  $< 0,8 c^1$  environ dans l'état actuel de la technique des mesures).

### c) Un mot sur la méthode du choc élastique

Une méthode apparentée à la méthode du spectrographe de masse, mais qui, elle, a donné des résultats positifs, et la méthode du choc élastique<sup>2</sup>. Dans cette méthode on observe à la chambre Wilson baignant dans un champ magnétique le choc élastique d'un mésoton (dont on cherche à mesurer la masse) contre un électron du gaz de la chambre. Cette méthode est très puissante en ce sens qu'elle est d'une grande simplicité théorique, ne faisant appel qu'aux lois fondamentales de la mécanique et de l'électricité.

L'inconvénient principal de cette méthode est que les chocs utilisables sont très rares.

On ne s'étendra pas ici sur cette méthode très importante.

<sup>1</sup>  $c$  représente la vitesse de la lumière.

<sup>2</sup> L. LEPRINCE-RINGUET, S. GORODETZKY, E. NAGEOTTE, R. RICHARD-FOY, C. R. 211, 382 (1940); Phys. Rev. 59, 460 (1941); Cah. de Phys. 3, 15 (1941). — R. RICHARD-FOY, C. R. 213, 714 (1941). — L. LEPRINCE-RINGUET, S. GORODETZKY, C. R. 213, 765 (1941). — S. GORODETZKY, Thèse, Paris 1942 (parue dans Ann. de Phys. 19, 5 (1944)). — L. LEPRINCE-RINGUET, M. LHÉRITIER, C. R. 219, 618 (1944); J. de Phys. VIII.

## 4<sup>o</sup> Les méthodes d'ionisation

### a) Généralités sur les méthodes d'ionisation

Les méthodes que l'on peut appeler méthodes d'ionisation sont les plus anciennes en date tout au moins sous leur forme primitive simple.

Par méthodes d'ionisation on entend méthodes dans lesquelles un renseignement sur la nature de la particule est donné par la façon dont la particule traverse une certaine épaisseur de matière.

Les seuls phénomènes intervenant alors<sup>1</sup> sont les phénomènes d'ionisation, ionisation de la matière traversée par la particule.

Les premières observations sur les mésotons ont sans doute été faites en considérant le passage de ces particules à travers des couches de matière d'épaisseurs diverses, de nature diverse.

Ainsi parmi les premières indications relatives à l'existence de particules nouvelles — les mésotons — ont été celles qui ont trait au grand pouvoir pénétrant de ces particules, beaucoup plus grand que celui des électrons. Les électrons, assez légers, sont considérablement ralentis dans la matière suivant un mécanisme appelé «rayonnement de freinage» ou «Bremsstrahlung». La perte d'énergie par unité de parcours due à ce processus est inversement proportionnelle au carré de la masse de la particule traversante. Ainsi un mésoton ayant 200 fois la masse d'un électron a une perte d'énergie due au rayonnement de freinage 40000 fois plus faible — pratiquement négligeable — que celle d'un électron.

Un proton, masse 1840 fois celle de l'électron, a une perte d'énergie due au rayonnement de freinage encore plus faible.

Mais si les particules pénétrantes du rayonnement cosmique ne sont pas des électrons, elles ne peuvent pas non plus être des protons, et ceci pour diverses raisons: tout d'abord une partie des particules pénétrantes sont chargées positivement, une autre partie sont chargées négativement, le nombre des particules de chaque signe étant à peu près le même. Or, il paraît très improbable qu'il y ait des protons négatifs, dans une telle proportion tout au moins.

On a une donnée supplémentaire, si l'on tient compte ensuite de la quantité de mouvement  $\rho$  (qui est proportionnelle au rayon de courbure de la trajectoire dans le champ magnétique  $\rho = eH\rho \cos \alpha$ ).

$e$  charge de la particule.

$\rho$  rayon de courbure de la trajectoire.

$H \cos \alpha$  projection du champ magnétique  $H$  sur la binormale à la trajectoire.

On observe parfois à la chambre Wilson des particules fortement courbées (moment  $\rho$  faible) ayant une trajectoire épaisse (grande perte d'énergie par ionisation).

<sup>1</sup> Tout au moins dans la grande majorité des cas qui nous occupent.

Un proton de même courbure aurait un parcours beaucoup plus faible. Un électron de même courbure n'aurait pas une trajectoire épaisse. On a ainsi un exemple précis de particule de masse intermédiaire entre la masse de l'électron et celle du proton.

On observe aussi parfois des particules beaucoup plus pénétrantes que les électrons (traversant des épaisseurs de matière dense considérables), de moment relativement faible et peu ionisantes. Un proton de même moment serait très ionisant.

Toutes ces indications ne sont que qualitatives. Il est bien évident, que si l'on veut démontrer l'existence d'une nouvelle particule de masse intermédiaire, le mieux est encore de mesurer sa masse.

Voici quelles sont alors les bases sur lesquelles se fondent les méthodes de mesure de masse dites d'ionisation.

On fait l'hypothèse fondamentale — ainsi qu'on l'a déjà vu — que la perte d'énergie est due à l'ionisation seulement. La perte d'énergie  $(-\frac{dE}{dx})$  par unité de longueur parcourue est représentée par une formule telle que:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right) = z^2 f(\beta) \dots \quad (1, 4^a)$$

La quantité  $z$  est la charge<sup>1</sup> de la particule incidente,

$$\beta = \frac{v}{c}.$$

La perte d'énergie par unité de parcours pour une substance donnée est proportionnelle au carré de la charge de la particule ionisante, et à une fonction<sup>2</sup>  $f$ , de la vitesse  $\beta$ .

*Elle est indépendante de la masse  $M_0$  de la particule incidente.*

Pour faire une mesure de la masse de la particule incidente, on se sert d'une chambre Wilson baignant dans un champ magnétique  $H$  perpendiculaire à son plan principal. La relation  $\rho = eH\rho \cos \alpha$  montre que le moment  $\rho$  des particules traversant la chambre est alors connu<sup>3</sup>.

Il y a intérêt à introduire une quantité, soit  $P$ , que l'on peut appeler le moment réduit et qui est défini ainsi:  $P = \frac{\rho c}{M_0 c^2}$ . C'est, pour chaque particule, le moment exprimé en unités  $M_0 c^2$ .

La vitesse s'exprime simplement en fonction du moment réduit  $P$ . On trouve sans difficultés

$$\beta^2 = \frac{P^2}{1 + P^2},$$

$$P^2 = \frac{\beta^2}{1 - \beta^2},$$

$$(1 - \beta^2) (1 + P^2) = 1.$$

<sup>1</sup> La charge électrique de la particule, désignée par  $e$  plus haut, est désignée ici suivant l'usage par  $z$ , l'unité de charge étant alors la charge élémentaire.

<sup>2</sup> Cette fonction sera précisée ultérieurement.

<sup>3</sup> En supposant connue la charge de la particule incidente, soit en général 1 (voir S. GORODETZKY, spin et charge du mésoton, Congrès du Mésoton (1944)).

La relation (1, 4<sup>a</sup>) s'écrit alors

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right) = z^2 \varphi \left(\frac{\rho c}{M_0 c^2}\right).$$

Soit alors une particule dont on connaît la charge  $z$ . Le moment  $\rho$  est mesuré sur le cliché.

b) *Méthode de la perte d'énergie par ionisation courante dans un gaz*

Si l'on sait mesurer la perte d'énergie  $(-\frac{dE}{dx})$  et que l'on connaît la fonction  $f(\beta)$  ou  $\varphi \left(\frac{\rho c}{M_0 c^2}\right)$ , on en déduit la masse cherchée  $M_0$ .

La quantité  $(-\frac{dE}{dx})$  peut être atteinte expérimentalement en comptant le nombre de gouttelettes d'une trajectoire de brouillard. Cette méthode assez délicate — la numération des gouttelettes est assez laborieuse, et son interprétation parfois difficile — a cependant donné entre les mains d'excellents physiciens les meilleurs résultats<sup>1</sup>.

Il semble — ainsi que le montre la discussion du pouvoir séparateur des différentes méthodes — qu'elle soit appelée à jouer un rôle assez considérable.

c) *Méthode de la fin de parcours*

La relation (1, 4<sup>a</sup>) peut se mettre sous forme intégrale en introduisant le parcours  $R$ :

$$R = \int dx = \int \frac{-dE}{\left(-\frac{dE}{dx}\right)}$$

comme  $E = \frac{M_0 c^2}{\sqrt{1 - \beta^2}}$  et  $dE = \frac{M_0 c^2}{\sqrt{(1 - \beta^2)^3}} \beta d\beta$

on peut écrire

$$R = \frac{M_0 c^2}{z^2} \int \frac{\beta d\beta}{\sqrt{(1 - \beta^2)^3} f(\beta)},$$

autrement dit, le parcours  $R$  est de la forme:

$$R = \frac{M_0 c^2}{z^2} \varphi \left(\frac{\rho c}{M_0 c^2}\right)$$

Le parcours réduit  $\frac{R}{\mu}$  n'est fonction que du moment réduit<sup>2</sup>. Pour un même moment réduit le parcours réduit est le même quelle que soit la masse de la particule.

La mesure du moment  $\rho$  et du parcours  $R$  donne la masse  $M_0$ . Cette méthode paraît avoir l'avantage de principe sur la précédente qu'une mesure de longueur est beaucoup plus facile qu'une numération de gouttelettes ou tout autre méthode de mesure d'ionisation.

Malheureusement la chance d'obtenir un mésoton en fin de parcours est extrêmement faible. (Le nombre

<sup>1</sup> Voir renvoi 2, sous 7<sup>a</sup> (p. 430).

<sup>2</sup> Le rapport  $\frac{M_0}{m_0}$ , où  $m_0$  est la masse de l'électron,  $M_0$ , la masse de la particule, est désigné par la lettre  $\mu$ .

des mésotons de vitesse suffisamment réduite pour s'arrêter dans une chambre Wilson est une fraction très petite du nombre total des mésotons. En interposant les écrans pour changer éventuellement la forme du spectre des moments des mésotons, on ne peut guère augmenter la proportion de ces mésotons très lents.)

Mais il y a un inconvénient beaucoup plus grave: le scattering, ou déviation, est d'autant plus grand qu'une particule est plus près de la fin de son parcours. Le scattering diminue la précision sur la mesure de la courbure, il peut même rendre impossible toute mesure de courbure. En l'absence du champ magnétique, le scattering donne une «courbure» apparente. D'après E. J. WILLIAMS<sup>1</sup>, appelant  $\rho_s$  le rayon de «courbure» apparente,  $\rho$  le rayon de courbure dû au champ magnétique  $H$  (exprimé en gauss), on a pour un électron rapide  $\frac{\rho_s}{\rho} = \frac{40}{H}$ , ce qui donne une erreur de 10% pour  $H = 400$ , de 1% pour  $H = 4000$  gauss. Pour un mésoton en fin de parcours dont on voudrait mesurer avec quelques précisions le moment, il faudrait  $H > 3 \cdot 10^4$  ( $\rho_s \sim 50$  cm).

On peut donner aussi le rapport  $\frac{\rho_s}{R}$ , rayon de «courbure» apparente sur parcours.

Pour des électrons dans l'air . . . . .  $\frac{\rho_s}{R} \sim 0,5$

Pour des mésotons . . . . .  $\frac{\rho_s}{R} \sim 7$

Pour des protons . . . . .  $\frac{\rho_s}{R} \sim 20$

Pour des particules . . . . .  $\frac{\rho_s}{R} \sim 40$

Voir aussi un exemple de scattering dans une note de E. J. WILLIAMS et E. PICKUP<sup>2</sup>.

L'importance du phénomène du scattering semble encore très récemment avoir tout d'abord échappé à des auteurs qui ont précisément utilisé la méthode de fin de parcours pour mesurer la masse de ce qu'ils ont pensé être des mésotons créés artificiellement<sup>3</sup>.

#### d) Méthode de la perte d'énergie ou de perte de moment dans un écran

La méthode de la fin de parcours sous la forme qui vient d'être décrite, ne fournit très souvent aucun renseignement utile. Mais on peut s'en tirer en utilisant cette méthode de parcours sous une forme un peu différente. On ne considère pas le parcours  $R$ , mais des variations de parcours  $\Delta R$ . Soit (fig. 1) une chambre Wilson contenant en son milieu un écran d'une certaine substance d'épaisseur  $l$ . Une particule traverse la partie supérieure de la chambre. Son moment est  $p_1$ . Après traversée de l'écran d'épaisseur  $l$ , la particule

a perdu de l'énergie par ionisation et son moment n'est plus que  $p_2$ . Des trois quantités  $p_1$ ,  $p_2$  et  $l$  on peut déduire la masse de la particule. Soit  $R_1 = \frac{M_0 c^2}{z^2} \psi \left( \frac{p_1 c}{M_0 c^2} \right)$  le parcours de la particule de moment  $p_1$  dans un écran

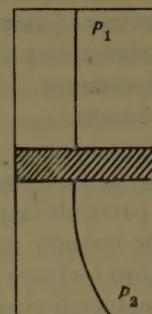


Fig. 1.

de même composition que  $l$ , mais plus épais, suffisamment épais pour contenir le parcours  $R_1$ . Soit de même  $R_2 = \frac{M_0 c^2}{z^2} \psi \left( \frac{p_2 c}{M_0 c^2} \right)$  le parcours correspondant à  $p_2$ . On a évidemment

$$R_1 - R_2 = l.$$

On peut écrire

$$\frac{M_0 c^2}{z^2} \left[ \psi \left( \frac{p_1 c}{M_0 c^2} \right) - \psi \left( \frac{p_2 c}{M_0 c^2} \right) \right] = l,$$

d'où l'on tire  $M_0$ . Dans cette méthode  $p_2$  peut être très supérieur au moment d'une trajectoire de fin de parcours. On n'a pratiquement pas à craindre le scattering. La chance d'avoir une particule sortant avec un moment compris entre 0 et  $p_2$ , est d'autant plus grande que  $p_2$  est plus grand.

Elle est beaucoup plus grande ici que dans la méthode de fin de parcours.

L'application des méthodes d'ionisation, et en particulier de la dernière, celle de la perte de moment à travers un écran de matière dense nécessite la connaissance de la fonction  $\psi \left( \frac{p c}{M_0 c^2} \right)$ , soit de  $f(\beta)$ .

#### e) Formules donnant la perte d'énergie par ionisation. La relation de F. BLOCH

La perte d'énergie a été calculée pour la première fois par BOHR<sup>1</sup>, en utilisant la théorie classique. Le problème a été étudié et résolu d'une manière satisfaisante par différents auteurs<sup>2</sup>, en appliquant la mécanique quantique et la mécanique relativiste. F. BLOCH a donné la perte d'énergie sous une forme assez simple:

<sup>1</sup> N. BOHR, Phil. Mag. 25, 10 (1913); 30, 581 (1915).

<sup>2</sup> Voir MOTT and MASSEY, Theory of Atomic Collisions, Oxford 1933, Chap. XI. — C. MØLLER, Ann. Phys. 14, 531 (1932). — H. BETHE, Z. Phys. 76, 293 (1932); Handb. Phys. 24, 1, 521. E. J. WILLIAMS, Proc. roy. Soc. 135, 108 (1932). — F. BLOCH, Ann. Phys. 16, 285 (1933); Z. Phys. 81, 363 (1933). — Voir aussi M. S. LIVINGSTON et H. BETHE, Rev. Mod. Phys. 9, 262 (1937); W. HEITLER, The Quantum Theory of Radiation, p. 218, Oxford 1936.

<sup>1</sup> E. J. WILLIAMS, Phys. Rev. 58, 292 (1940).

<sup>2</sup> E. J. WILLIAMS et E. PICKUP, Nature 141, 684 (1938).

<sup>3</sup> Voir une note de H. BETHE, Phys. Rev. 69, 684 (1946), qui remet à ce propos les choses au point.

qui évite de considérer séparément les électrons des couches  $K$ ,  $L$ ,  $M$ , etc. de l'atome.

On est amené à considérer un potentiel moyen d'ionisation  $I$  d'un atome de numéro atomique  $Z$ . On a  $I = ZI_0$ , avec  $I_0 = 13,5$  eV.

La formule de F. BLOCH, dans le cas qui nous occupe, peut être représentée avec une bonne approximation de la manière suivante<sup>1</sup>:

$$\left( -\frac{dE}{dx} \right) = \frac{3}{4} NZ\Phi_0 m_0 c^2 z^2 \frac{1}{\beta^2} \left[ 2 \log \frac{\beta^2}{1-\beta^2} + 1 - \beta^2 - 2 \log Z + 21,8 \right] \dots \quad (1, 4^0 e)$$

$\Phi_0$  est la section efficace de THOMSON:

$$\Phi_0 = \frac{8}{3} \pi r_0^2 = 6,57 \cdot 10^{-25} \text{ cm}^2 \text{ avec } r_0 = \frac{e^2}{M_0 c^2} = 2,81 \cdot 10^{-13} \text{ cm} \text{ (rayon classique de l'électron).}$$

$N$  est le nombre d'électrons par cm.

$z$  est la charge de la particule, l'unité utilisée étant la charge élémentaire.

$m_0$  est la masse de l'électron.

Les autres symboles ont leur signification habituelle.

*La perte d'énergie ne dépend pas de la masse. Des particules de même vitesse, de même charge, de masse différente, ont même perte d'énergie.*

Voici quelques valeurs numériques relatives à différentes substances (à la température de  $0^0$  C):

	$Z$	$2 \log Z$	$NZ$	$NZ\Phi_0$
Air . . . .	7,25	3,96	$0,391 \cdot 10^{22}$	$2,57 \cdot 10^{-4}$
Argon . .	18	5,78	$0,486 \cdot 10^{21}$	$3,19 \cdot 10^{-4}$
Plomb . .	82	8,83	$0,273 \cdot 10^{25}$	1,79

#### f) La perte d'énergie en fonction du moment réduit

On peut tracer les courbes  $\left( -\frac{dE}{dx} \right)$  en fonction de  $\beta$  données par la relation (1, 4<sup>0</sup>e). Mais en général on ne connaît la vitesse  $\beta$  qu'indirectement, c'est plutôt la quantité de mouvement  $p$  que l'on atteint expérimentalement. Aussi, y a-t-il intérêt à obtenir des quantités en fonction de  $p$  ou plus exactement en fonction du moment réduit  $P = \frac{pc}{M_0 c^2}$  qui n'est fonction que de  $\beta$  comme on l'a vu.

On a alors

$$\left( -\frac{dE}{dx} \right) = \frac{3}{4} NZ\Phi_0 m_0 c^2 z^2 \frac{1+P^2}{P^2} \left[ 2 \log P^2 + \frac{1}{1+P^2} - 2 \log Z + 21,8 \right] \dots \quad (1, 4^0 f)$$

Voici par exemple (fig. 2 et 3) la courbe obtenue pour l'argon (on pourra facilement construire les courbes analogues relatives à d'autres substances).

<sup>1</sup> On suppose  $\frac{z}{137 \beta} \ll 1$  (approximation de BORN).

L'avantage de cette représentation est qu'elle ne dépend pas de la masse de la particule incidente. Au lieu du réseau de courbes, que l'on voit souvent repré-

$$\left( -\frac{dE}{dx} \right) \\ 100 \cdot 1,17 \cdot 10^{-3} \text{ Mev cm}^{-1} \text{ argon}$$

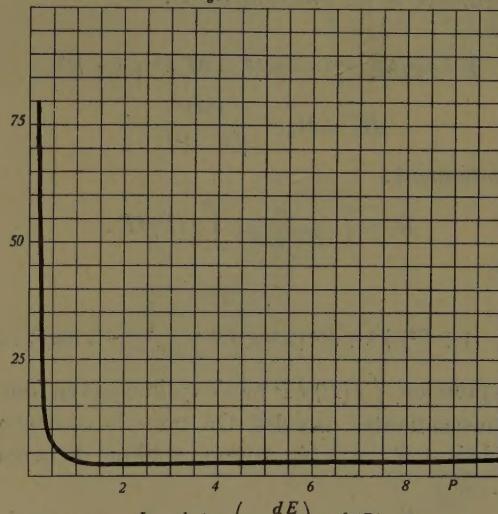


Fig. 2.  
 $\left( -\frac{dE}{dx} \right) = f(P)$   
 pour l'argon:  $\frac{3}{4} m_0 c^2 NZ\Phi_0 = 1,17 \cdot 10^{-4} \text{ Mev cm}^{-1}$

$$\left( -\frac{dE}{dx} \right) \\ 5 \cdot 1,17 \cdot 10^{-3} \text{ Mev cm}^{-1} \text{ argon}$$

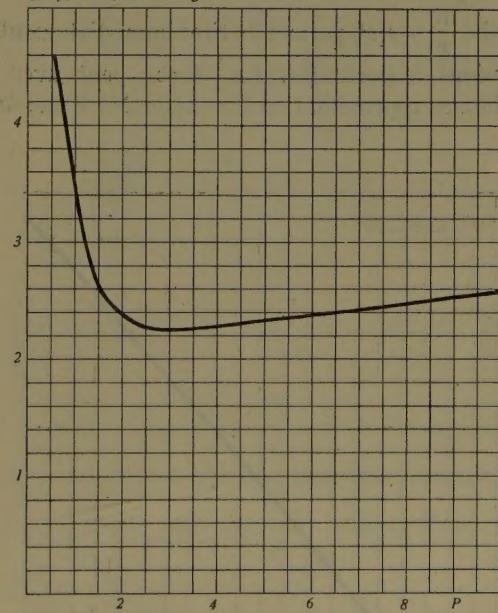


Fig. 3.

senté (électrons, mésotons de diverses masses supposées, protons) on n'a qu'une seule courbe.

#### g) Le parcours en fonctions des moments réduits

Les relations et courbes précédentes sont utilisées dans les mesures de masse par les méthodes d'ionisation où l'on atteint directement la quantité  $\left( -\frac{dE}{dx} \right)$ .

Passons maintenant aux méthodes où l'on mesure le parcours  $R$  ou une variation de parcours  $\Delta R$ . On a:

$$R = \int dn = \int \frac{-dE}{-\left(\frac{dE}{dx}\right)}.$$

Exprimons  $R$  en fonction de  $P$ .

On a:

$$E = \sqrt{(M_0 c^2)^2 + (\rho c)^2} = M_0 c^2 \sqrt{1 + P^2},$$

$$dE = M_0 c^2 \frac{P dP}{\sqrt{1 + P^2}},$$

par conséquent:

$$R = \frac{4}{3} \frac{\mu}{NZ \varphi_0 Z^2} \int \chi(P) dP.$$

Avec

$$\chi(P) = \frac{P^3}{(1 + P^2) \sqrt{1 + P^2} [2 \log P^2 + \frac{1}{1 + P^2} - 2 \log Z + 21,8]}$$

L'expression  $\int \chi(P) dP$  ne s'exprime pas en fonction des transcendantes usuelles. On trace la courbe  $\chi(P)$  et on obtient  $R$  par intégration graphique de la courbe tracée.

La courbe  $\frac{R}{\mu} = f(P)$ . La courbe  $\frac{R}{\mu} = f(P)$  obtenue est la suivante (dans le cas du plomb) (fig. 4 et 5).

Cette courbe a un tracé remarquable. Alors que la courbe  $\frac{R}{\mu} = f(\beta)$  ne suggère pas de discussion simple, la courbe  $\frac{R}{\mu} = f(P)$  permet de tirer immédiatement des conclusions importantes. La courbe peut avec une assez bonne approximation être assimilée à une droite

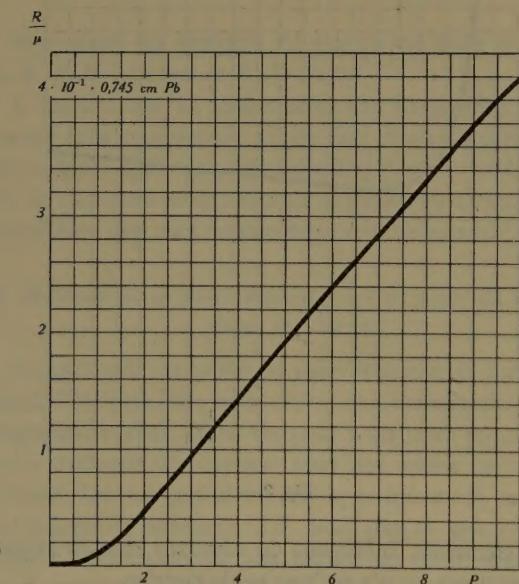


Fig. 4.

<sup>1</sup> S. H. NEDDERMEYER et C. D. ANDERSON, Rev. Mod. Phys. 11, 199 (1939).

pour des valeurs du moment réduit  $P$  supérieures à 2. L'équation de cette droite s'écrit:

$$R = 0,034 \mu (P-1) \quad (P \geq 2)$$

ou encore:

$$R = \frac{1}{15} (\rho c - M_0 c^2) \quad (P \geq 2)$$

où l'on a exprimé  $R$  en centimètres de plomb,  $\rho c$  et  $M_0 c^2$  en MeV.

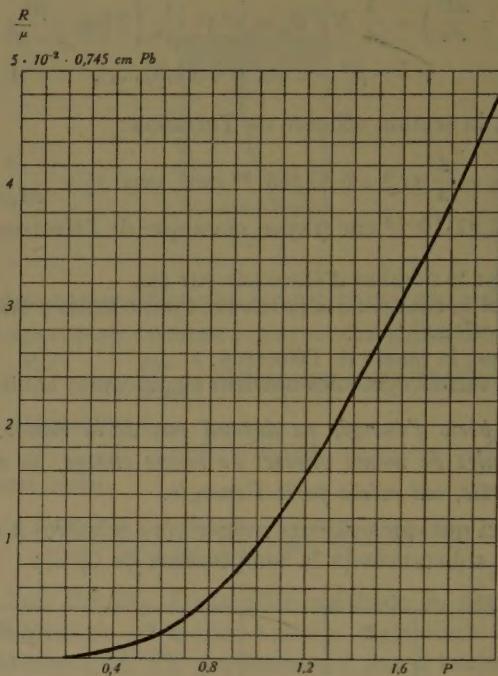


Fig. 5.

On retrouve la perte d'énergie de 15 MeV par centimètre de plomb<sup>1</sup>.

Pour des valeurs de  $P$  inférieures à 2, le parcours restant  $R$  décroît plus vite qu'aux grandes énergies. Pour  $P=1$  ( $\rho c = M_0 c^2$ ) on a  $R_0 = 0,745 \cdot 10^{-2} \mu$  cm Pb.

Pour un mésoton de masse 200, on a  $R_0 = 1,5$  cm Pb. Alors que pour un moment réduit  $P$  supérieur à 2, une perte de moment de  $120 \frac{\text{MeV}^2}{c}$ , correspond à une variation de parcours de 8 cm.

Ainsi aux environs de  $P=1$  le parcours tombe assez brusquement.

h) Application à la méthode de la perte de moment lors de la traversée d'un écran

#### 1<sup>o</sup> Différentes méthodes à tâtonnement

Les courbes précédentes  $\left(-\frac{dE}{dx}\right) = f_1(P)$  et  $\frac{R}{\mu} = f_2(P)$  permettent l'application pratique des méthodes d'io-

<sup>1</sup> L'expérience montre en effet, que quelle que soit l'énergie — pourvu que cette énergie soit assez grande — une particule de charge unité perd l'énergie d'environ 15 MeV en traversant un centimètre de plomb.

<sup>2</sup> Le moment peut s'exprimer en  $\frac{\text{MeV}}{c}$ . En effet  $\rho c$  à les dimensions d'une énergie, et peut s'exprimer en MeV.

nisation directe, de fin de parcours et de perte de moment. L'application pratique de la première méthode, méthode d'ionisation directe, ne soulève pas de difficultés de principe, la méthode de parcours n'en soulève pas non plus apparemment. La troisième méthode, méthode de perte de moment, ne présente pas, si l'on veut, de difficultés réelles. Cependant les procédés de tâtonnement souvent utilisés dans cette méthode rendent peut-être un peu plus délicats à interpréter les résultats obtenus, en particulier en ce qui concerne la précision de la méthode.

Aussi ne paraît-il pas sans intérêt d'entrer dans les détails de cette dernière méthode et aussi de montrer comment l'on peut opérer sans tâtonnements.

En possession de la courbe  $\frac{R}{\mu} = f(P)$  on est en mesure d'appliquer la mesure de perte de moment illustrée par la fig. 1.

Expérimentalement on connaît le moment  $p_1$  de la particule avant traversée de l'écran. Le moment  $p_2$  après traversée, et l'épaisseur  $l$  de l'écran. Il faut chercher une masse  $M_0$  telle que les points  $P_1 = \frac{p_1}{M_0 c^2}$ ;  $P_2 = \frac{p_2}{M_0 c^2}$  placés sur la courbe, soient distants en ordonnées d'une quantité  $\frac{1}{\mu} \Delta R$  telle que  $\Delta R$  soit égal à  $l$ .

On peut opérer en tâtonnant par approximations successives<sup>1</sup>.

On peut aussi tracer à partir de la courbe unique en coordonnées réduites  $\frac{R}{\mu} = f(P)$  le réseau de courbes  $R = f(P)$  pour différentes valeurs de la masse (fig. 6). On trace alors les deux droites verticales  $p = p_1$  et  $p = p_2$ . Les différences de parcours découpées ainsi sur les courbes d'égale masse vont en diminuant lorsque la masse augmente. On choisit parmi les courbes celle pour laquelle la différence de parcours ainsi découpée est égale à l'épaisseur de l'écran. Dans cette représentation on a porté en abscisses  $p_1$  et  $p_2$  mesurés sur le cliché. En ordonnées il subsiste cependant encore un certain tâtonnement.

<sup>1</sup> Remarquons tout de suite, anticipant sur ce qui sera dit un peu plus loin sur le pouvoir séparateur des différentes méthodes, que si  $P_2$  se trouve dans la partie rectiligne de la courbe, soit  $P_2 > 2$ , et en tant que la précision des mesures sur  $p_1$ ,  $p_2$  et  $l$  n'autorise pas de distinguer d'une droite la partie de la courbe considérée, il est illusoire d'essayer de faire une mesure de masse. On peut écrire pour les différences  $\Delta R = \frac{1}{15} \Delta (pc)$ , la masse n'intervient pas. Quelle que soit sa masse, une particule sortant de l'écran avec un moment réduit plus grand que 2 aura toujours perdu la même quantité de mouvement pour une épaisseur traversée donnée. (Dans l'approximation des mesures expérimentales où la portion de courbe considérée peut être considérée comme droite.) On se trouve ainsi en présence d'une limitation de la méthode: on ne peut en principe faire de mesure de masse que pour  $P_2 < 2$ . Il ne faut pas que la vitesse de la particule soit trop grande. On retrouve cette limitation dans toutes les méthodes de mesure de masse. Bien entendu, si l'on augmente la précision des mesures, le domaine de validité des différentes méthodes s'étend aussi.

### 2<sup>o</sup> Méthode du réseau à lecture directe

On peut se proposer d'établir un réseau de courbes où l'on portera en ordonnées comme en abscisses des grandeurs directement reliées à  $p_1$ ,  $p_2$  et  $l$ , de façon à éviter tout tâtonnement; en posant  $\frac{R}{\mu} = f(P)$  on peut encore écrire:  $\frac{l}{\mu} = f\left(\frac{p_1 c}{M_0 c^2}\right) - f\left(\frac{p_2 c}{M_0 c^2}\right)$ . On a ainsi une relation entre 4 variables  $l$ ,  $M_0$ ,  $p_1$ ,  $p_2$  que l'on ne peut

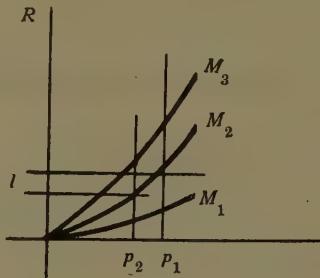


Fig. 6.

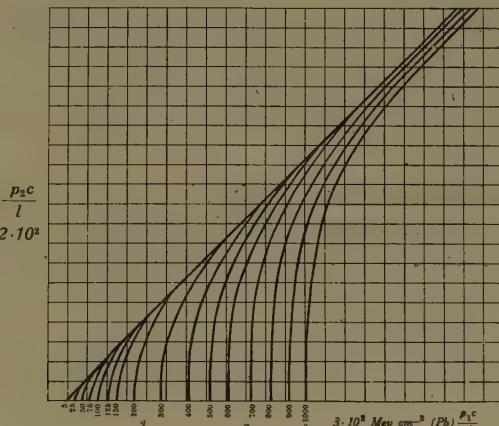


Fig. 7.

mettre sous forme de réseau plan de courbes. Mais si l'on écrit:

$$\frac{l}{\mu} = f\left(\frac{p_1 c}{l} \cdot \frac{l}{M_0 c^2}\right) - f\left(\frac{p_2 c}{l} \cdot \frac{l}{M_0 c^2}\right) = \frac{l}{M_0 c^2} \cdot m_0 c^2.$$

On a obtenu une relation entre les 3 quantités  $\frac{p_1 c}{l}$ ,  $\frac{p_2 c}{l}$  et  $\frac{l}{\mu}$ . On peut tracer le réseau  $\frac{\mu}{l}$  en fonction de  $\frac{p_1 c}{l}$  et  $\frac{p_2 c}{l}$ .

Pour lire la masse, il suffit alors de reporter le point de coordonnées  $\frac{p_1 c}{l}$  et  $\frac{p_2 c}{l}$ . Il est porté sur une courbe d'égal  $\frac{\mu}{l}$ . Connaissant  $l$  on en déduit la masse  $M_0$ . La fig. 7 représente le réseau dans le cas du plomb (on a exprimé  $pc$  en MeV et  $l$  en centimètres).

Un tel réseau est d'usage commode. De plus, il montre bien la précision que l'on peut obtenir dans les différents domaines d'utilisation de la méthode.

Si le point figuratif est près de la droite  $p_2c = p_1c - 15l$  la méthode est très imprécise. On peut au plus espérer obtenir une limite supérieure de la valeur de la masse.

Si le point figuratif ne s'éloigne pas trop de l'axe  $\frac{p_1c}{l}$ , la méthode donne d'excellents résultats.

Dans chaque cas on peut tracer le rectangle  $\Delta x, \Delta y$ , correspondant à l'erreur en abscisses et en ordonnées et l'on a ainsi un aperçu assez net de l'erreur sur la masse.

### 5<sup>o</sup> Sur la chance d'obtenir un cliché utilisable

On a vu que pour une précision donnée des mesures (et bien entendu une certaine précision demandée à la valeur de la masse), on ne peut utiliser des particules de moment réduit supérieur à une certaine valeur  $P$ . Ainsi le domaine des vitesses utilisables est borné supérieurement.

Dans l'état actuel de la technique et quelle que soit la méthode de mesure de masse utilisée, on peut placer cette borne aux environs de  $P = 1,5$  à  $P = 2$ .

On ne peut donc utiliser que la partie du spectre des moments correspondant à l'intervalle allant de  $P=0$  à  $P=1,5$  à 2.

La chance que l'on a d'obtenir un cliché utilisable est le rapport: nombre de particules ayant un moment réduit  $P$  inférieur à 2 sur nombre total des particules. Cette chance est évidemment d'autant plus grande que  $P$  est plus élevé<sup>1</sup>.

Dans le cas de  $P$  allant de 0 à 1,5 on trouve, étant donné la forme du spectre, une chance de l'ordre de  $10^{-2}$ .

### 6<sup>o</sup> Pouvoir séparateur des méthodes d'ionisation<sup>2,3</sup>

Dans toute méthode de mesure de masse, on mesure un certain nombre de grandeurs  $x_1, x_2, \dots$ , et on tire la masse d'une formule

$$M_0 = f(x_1, x_2, \dots).$$

Or, les grandeurs  $x_1, x_2, \dots$  sont entachées d'erreurs  $\Delta x_1, \Delta x_2, \dots$ , si bien que la masse elle-même est entachée d'une erreur  $\Delta M_0$ .

D'une manière générale on a

$$\Delta M_0 = \frac{\partial f}{\partial x_1} \Delta x_1 + \frac{\partial f}{\partial x_2} \Delta x_2 + \dots$$

<sup>1</sup> Rappelons qu'on ne change pas appréciablement cette chance en ralentissant (par exemple par un écran) toutes les particules incidentes.

<sup>2</sup> S. GORODETZKY et J. COMBES, Communications faite au Congrès des particules fondamentales. Cambridge, juillet 1946 (à paraître dans les Proc. phys. Soc.).

<sup>3</sup> S. GORODETZKY et J. COMBES (à paraître dans le J. de Phys.).

ou, si l'on veut faire apparaître les erreurs relatives

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} = \frac{x_1}{M_0} \frac{\partial f}{\partial x_1} \frac{\Delta x_1}{x_1} + \frac{x_2}{M_0} \frac{\partial f}{\partial x_2} \frac{\Delta x_2}{x_2} + \dots$$

Il y a, bien entendu, intérêt à avoir sur la masse une erreur aussi faible que possible. Malheureusement il se trouve que  $\Delta M_0$  augmente en général avec la vitesse et l'erreur devient prohibitive, si les erreurs de mesure  $\Delta x_1, \Delta x_2, \dots$  ne sont pas très petites.

#### a) Méthode d'ionisation directe

En différentiant la formule (1, 4<sup>o</sup> f) et en écrivant pour simplifier  $u = -\frac{dE}{dx}$  on obtient:

$$\frac{\Delta p}{p} = \frac{\log P + \frac{1}{4} \left( -2 \log Z + 21,8 + \frac{1}{1+P^2} \right)}{1 - \frac{2}{1+P^2} \left[ \log P + \frac{1}{4} \left( -2 \log Z + 21,8 + \frac{1}{1+P^2} \right) \right] - \frac{1}{2} \frac{P^2}{(1+P^2)^2}} \frac{\Delta u}{u}$$

qui est de la forme

$$\frac{\Delta P}{P} = \varphi(P) \frac{\Delta u}{u}.$$

D'autre part comme  $P = \frac{p}{M_0 c}$  on a la relation générale

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} = \frac{\Delta p}{p} - \frac{\Delta P}{P}$$

et l'erreur s'écrit:

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} = \frac{\Delta p}{p} - \varphi(P) \frac{\Delta u}{u},$$

Cette formule résout complètement le problème du pouvoir séparateur de la méthode d'ionisation directe.

Il est commode pour discuter cette formule de faire l'hypothèse

$$\frac{\Delta u}{u} \sim \frac{\Delta p}{p},$$

c'est-à-dire de supposer que l'erreur relative sur le moment est du même ordre de grandeur<sup>1</sup>, que l'erreur sur la perte d'énergie par unité de longueur.

On peut alors écrire:

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} \sim [1 + \varphi(P)] \frac{\Delta u}{u}.$$

On peut appeler *pouvoir séparateur* s l'expression

$$s = \frac{\frac{\Delta M_0}{M_0}}{\frac{\Delta u}{u}},$$

on a:  $s \sim 1 + \varphi(P)$ .

Cette fonction a été représentée (en pointillé croix +++) sur les figures 8 et 9 correspondant respectivement aux domaines  $0 < P < 25$  et  $0 < P < 2$ .

<sup>1</sup> Si ce n'est pas le cas, on obtiendra encore une valeur de la limite supérieure de l'erreur.

## b) Méthode de fin de parcours

Soit comme précédemment  $\frac{R}{\mu} = f(P)$  la relation donnant le parcours réduit en fonction du moment réduit, on trouve pour l'erreur relative sur la masse:

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} = \frac{\frac{P}{f(P)} \frac{\partial f(P)}{\partial P} \frac{\Delta p}{p} - \frac{\Delta R}{R}}{\frac{P}{f(P)} \frac{\partial f(P)}{\partial P} - 1},$$

puis en utilisant encore le procédé consistant à écrire  $\frac{\Delta p}{p} \sim \frac{\Delta R}{R}$  on obtient:

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} = \frac{\frac{P}{f(P)} \frac{\partial f(P)}{\partial P} + 1}{\frac{P}{f(P)} \frac{\partial f(P)}{\partial P} - 1} \frac{\Delta p}{p}.$$

On peut alors (fig. 8 et 9) tracer la courbe  $\frac{\Delta M}{M} = s = \varphi(P)$  (courbe en trait plein —  $P_2 = 0$ ).

Dans cette méthode la valeur de  $\frac{\Delta p}{p}$  du fait du scattering est le plus souvent extrêmement élevée.

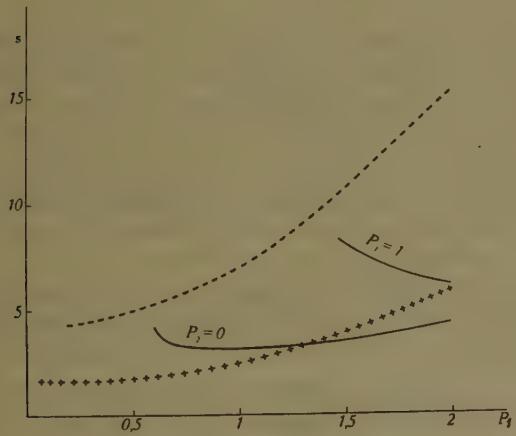


Fig. 8.

## c) Méthode de la perte de moment

En différentiant l'expression:

$$\frac{l}{\mu} = f(P) - f(P_2) = f_1 - f_2$$

on obtient:

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} = \frac{\frac{1}{\mu} \left( P_1 \frac{\partial f_1}{\partial P_1} \frac{\Delta p_1}{p_1} - P_2 \frac{\partial f_2}{\partial P_2} \frac{\Delta p_2}{p_2} \right) - \frac{\Delta l}{l}}{\frac{1}{\mu} \left( P_1 \frac{\partial f_1}{\partial P_1} - P_2 \frac{\partial f_2}{\partial P_2} \right) - 1}$$

On peut encore se placer comme précédemment dans

l'hypothèse, où les erreurs sont de même ordre de grandeur:

$$\frac{\Delta p_1}{p_1} \sim \frac{\Delta p_2}{p_2} \sim \frac{\Delta l}{l}$$

et on obtient:

$$\frac{\Delta M_0}{M_0} \sim \frac{\frac{1}{l} \left( P_1 \frac{\partial f_1}{\partial P_1} + P_2 \frac{\partial f_2}{\partial P_2} \right) + 1}{\frac{1}{l} \left( P_1 \frac{\partial f_1}{\partial P_1} - P_2 \frac{\partial f_2}{\partial P_2} \right) - 1} \frac{\Delta p}{p}.$$

Cette relation est représentée graphiquement (en trait plein —) sur les fig. 8 et 9.

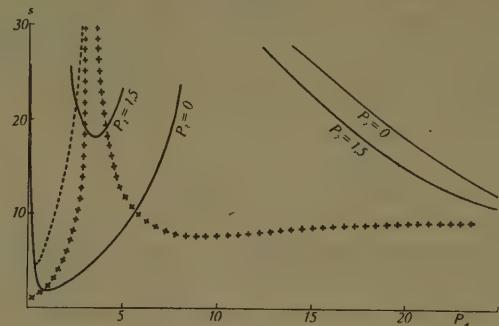


Fig. 9.

## d) Discussion du pouvoir séparateur des différentes méthodes d'ionisation

Les résultats obtenus peuvent être discutés très succinctement ainsi:

Pour  $P < 2$  les différentes méthodes ont un pouvoir séparateur  $s$  sensiblement équivalent ( $s$  est, très grossièrement, de l'ordre de 5).

Remarquons que jusqu'ici dans la technique expérimentale actuelle, la précision des mesures n'a permis d'étendre le domaine des mesures de masse au delà de  $P = 2$ .

Pour de grandes valeurs de  $P$  (allant de 7 à 20 et plus) la méthode d'ionisation directe paraît très intéressante.

Ceci peut paraître à première vue quelque peu paradoxal. En effet, il semble tout d'abord que la méthode d'ionisation directe ne donne aucune précision aux grandes énergies, car alors la quantité  $\left( -\frac{dE}{dx} \right)$  est sensiblement constante et ceci est en contradiction avec les résultats ressortant de la discussion précédente.

En réalité la faible variation de  $\left( -\frac{dE}{dx} \right)$  suffit pour permettre l'application de la méthode, si les erreurs de mesure sont suffisamment faibles.

On peut faire une remarque analogue en ce qui concerne la méthode de perte de moment<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> On a représenté aussi (en pointillé ....) sur les fig. 8 et 9 le pouvoir séparateur de la méthode du choc élastique. Cette méthode, excellente aux faibles vitesses, devient inapplicable aux très grandes vitesses ( $P \gg 2$ ).

### 7<sup>o</sup> Résultats obtenus jusqu'ici

Les résultats obtenus jusqu'ici par les méthodes d'ionisation ne sont pas très nombreux. WHEELER et LADENBURG dans un mémoire<sup>1</sup> précisément relatif à ces méthodes, donnent un tableau des principales déterminations de masse de mésotons<sup>2</sup>, et parmi ces mesures peu nombreuses encore ne peut-on attribuer à toutes le même poids.

Les meilleures déterminations se groupent autour d'une valeur de la masse voisine de 200 fois de la masse de l'électron. Cette valeur est confirmée par la méthode du choc élastique<sup>3</sup>. Elle est confirmée aussi indirectement par d'autres méthodes. Ainsi l'anomalie azimutale donne le rapport masse sur vie moyenne du mésoton; d'autre part on peut mesurer directement la vie moyenne et l'on obtient ainsi une détermination de la masse.

### 8<sup>o</sup> Conclusion

En conclusion il paraît très utile de poursuivre l'application des méthodes d'ionisation pour la détermination de la masse des mésotons, sans d'ailleurs pour cela exclure les autres méthodes, bien au contraire.

Une méthode en particulier suggérée par G. R. EVANS<sup>4</sup> paraît très intéressante et digne d'être citée: il s'agit dans une chambre Wilson à grand temps d'efficacité, de mesurer l'énergie des électrons provenant de la désintégration des mésotons en fin de parcours. Comme on peut montrer que l'électron emporte

la moitié de l'énergie de masse au repos du mésoton, on a ainsi en principe une très bonne méthode de mesure de la masse du mésoton venant à mourir en fin de course.

Mais l'application des méthodes mêmes d'ionisation doit être poursuivie, tant dans le domaine déjà exploré ( $P < 2$ ), où les mesures sont encore peu nombreuses, que dans le domaine non exploré encore des très grandes vitesses ( $P \gg 2$ ), et dans lequel on ne peut pénétrer qu'en augmentant considérablement la précision des mesures de moment, ionisation, etc.

### Summary

The different methods by which the mass of cosmic ray mesotrons may be measured are described.

The main features of this problem are indicated. The principle of the mass spectrograph method is briefly remembered: this method appears to be ineffective in the case of the swift cosmic rays mesotrons. Is also remembered the principle of the elastic collision method, which has already given very interesting results.

Three ionization methods are described in detail:

(a) The method of ionization loss: this involves the measurement of the ionization loss per unit path length and the curvature of the track in a magnetic field.

(b) The method of range: the particle stops in the gas of the cloud chamber, one measures range and curvature.

(c) The method of momentum loss: the particle traverses a plate of solid matter and loses energy; one measures the curvature before and after the traversal, and also the length of the path in the plate.

The theoretical basis of the ionization methods is indicated. The momentum loss method has been particularly studied and a set of curves allowing direct lecture of the required mass, without any «try and cut» is indicated.

This set has also the advantage of giving a quite clear idea of the magnitude of the error in the mass, and this in the different regions of application of the method.

The probability of obtaining photographs giving a mass measurement is indicated.

A discussion is given of the resolving power of the different ionization methods.

In conclusion it seems convenient to go on with these methods in the relatively low velocities region, already explored to some extent ( $P = \frac{pc}{M_0 c^2} < 2$ ).

In the very high velocities region ( $P \gg 2$ ), the ionization loss method seems to be quite promising.

<sup>1</sup> J. A. WHEELER et R. LADENBURG, Phys. Rev. 60, 749 (1941).

<sup>2</sup> Citons en particulier les déterminations suivantes: E. J. WILLIAMS et E. PICKUP, Nature 141, 648 (1938). — D. R. CORSON et R. B. BRODE, Phys. Rev. 53, 215 (1938); Phys. Rev. 53, 773 (1938). — J. C. STREET et E. C. STEVENSON, Phys. Rev. 52, 1003 (1937), en ce qui concerne la méthode d'ionisation directe. — S. H. NEDDERMEYER et C. D. ANDERSON, Phys. Rev. 54, 88 (1938). — J. G. WILSON, Proc. roy. Soc. A 172, 521 (1939), en ce qui concerne la méthode de perte de moment.

Voir aussi les articles d'ensemble suivants dont quelques-uns déjà cités: S. H. NEDDERMEYER et C. A. ANDERSON, Rev. Mod. Phys. 11, 191 (1939). — R. B. BRODE, Rev. Mod. Phys. 11, 222 (1939). — B. ROSSI et K. GREISEN, Rev. Mod. Phys. 13, 240 (1941). — J. A. WHEELER et R. LADENBURG, Phys. Rev. 60, 749 (1941). — S. GORODETZKY, Thèse, Paris 1942, et Ann. de Phys. 19, 5 (1944). — N. N. DAS GUPTA et S. K. GHOSH, Rev. Mod. Phys. 18, 225 (1946). — S. GORODETZKY et J. COMBES, Sur le pouvoir séparateur des différentes méthodes de mesure de masse (à paraître prochainement).

<sup>3</sup> L. LEPRINCE-RINGUET, S. GORODETZKY, E. NAGEOTTE, R. RICHARD-FOY, C. R. 211, 382 (1940).

<sup>4</sup> G. R. EVANS, University College of Wales, Aberystwyth, Great Britain (communication privée).

# The Comparative Physiology of Respiratory Organs<sup>1</sup>

By AUGUST KROGH, Copenhagen

Comparative physiology deals with animal functions, in relation to the very different and variable environments in which the animals live, and endeavours thereby to deepen our understanding of these functions.

When an eye is to produce sharp images of objects at varying distances it must possess a special mechanism for "accommodation". Comparative physiology shows that accommodation can be brought about in many different ways, down to the one found in jumping spiders (*Salticus*) possessing two sets of eyes, of which one allows the animal to see its prey at some distance—provided it moves—while the other set gives a fairly sharp image when the distance is just right for a jump.

Comparative physiology is a young science, trying to cover a very extensive field. It is at the stage of collecting and recording facts and begins a tentative systematization, but the great goal, viz. to find out how all this has come about, remains very dim. In certain directions, e. g. the study of animal senses, mainly undertaken by v. FRISCH and his school, extraordinary progress has been made, and I shall in the following lines attempt to show that we also in regard to the comparative physiology of respiratory organs, in which I have been interested for many years, have gained a deeper insight and established some system.

The large majority of animal organisms require free oxygen to maintain their vital functions. The oxygen is used up in a kind of "combustion" and part of the energy liberated can be utilized by the organism. When oxygen is used up by the metabolic processes at a certain point in an organism the dissolved gas will diffuse towards this point from the surroundings, and the process may be maintained. This is the fundamental principle for the supply of oxygen, but although diffusion of oxygen ( $O_2$ ), from regions with a higher to regions with a lower concentration, remains an important element in the respiration of all organisms, other transport mechanisms are as a rule necessary, and these become the main object for comparative physiological study.

The "Call for Oxygen" varies greatly from one animal to another. Very generally it can be stated that an increase in size means increased  $O_2$  requirement, but there is no simple proportionality, the call for oxygen increasing definitely less than the weight and, for animals of similar build and habits, approximately with the square of the linear dimensions, while the weight increases with the cube. Many

other relations tend to modify this simple rule, and it is to be noted that muscular activity always increases the call for oxygen, which may rise even up to a hundredfold by maximal work in running, swimming and especially flying.

The access to oxygen shows large differences. In air the  $O_2$  content is constant at about 21%, and only at high altitudes is significantly less oxygen available on account of the reduced total pressure, but in natural waters, inhabited by animals, the oxygen content may vary greatly. Fresh water saturated with air contains at 10° C about 8 ml dissolved  $O_2$  per liter, decreasing with increasing temperature and also decreasing somewhat with increasing salt content. Sea water generally contains enough oxygen to supply the needs of the animals, but in fresh waters conditions differ greatly. The aquatic plants will often in light cause a supersaturation with  $O_2$  which becomes liberated in numerous small bubbles, eagerly sought by certain animals, but where processes of decay are dominant—as in many tropical swamps—the oxygen content can become extremely low and force the animals to very peculiar measures of defence. In the deep layers of temperate lakes the water becomes stagnant and poor in  $O_2$  during the summer, after being mixed from surface to bottom and practically saturated during the spring gales. In the bottom of fresh waters, where enormous numbers of animals find their living, much oxygen is used and the supply often a vital problem for the animals.

In air as well as in water oxygen is transported by currents (convection), but when the medium is stagnant transport must take place by diffusion which, being inversely proportional to the square of the distance, becomes a very slow process over larger distances, especially in water where the rate is only  $1/_{300,000}$  of that in air. In animal tissues diffusion is still slower.  $CO_2$  diffuses more slowly than oxygen in air, but about 25 times more rapidly in water and tissues.

Calculations and observations go to show that many very small animals can obtain the necessary oxygen in all their tissues by diffusion through the body surface and need neither respiratory nor circulatory organs. This applies to the Protozoa, practically to all eggs, at least in the early stages of development, and also to many larvæ and mature animals of sizes below 1 mm. Also a number of larger animals like Coelenterata and Actinia can exist without respiratory organs, because of their very low metabolic rate.

When, in somewhat larger forms, the diffusion distances become too long, diffusion is supplemented by a mechanical transport brought about by a fluid,

<sup>1</sup> Compiled from A. KROGH. Comparative Physiology of Respiratory Mechanisms, Philadelphia 1940.

blood, taking up oxygen at the surface and transporting it by circulation to the interior of the organism. In most cases the blood is specially adapted for  $O_2$  transport as discussed below. A number of small animals, living in water or moist air, possess such an oxygen transport without having specialized respiratory organs, the oxygen absorption taking place through the undifferentiated surface, or part of it, into blood vessels running just below or in the skin. Such is the case in earthworms, leeches and many other worms, many larvae of diverse groups and newly hatched fishes. Theoretical considerations show that animals possessing this type of respiration can attain a small size only, unless the skin remains very thin with increasing size. Even in moderately dry air such forms cannot exist, on account of the loss of water by evaporation.

In animals living in water the evolution is carried forward by the development of special appendages, usually called gills, with a large surface, thin walls and a copious blood supply. Gills can assume the most diverse forms and become very complicated. In some cases it can be shown that their development is directly conditioned by the access to oxygen. In Amphibia larvae at a reduced  $O_2$  pressure the external gills grow to a large size, while in oxygen saturated water they remain small (BABÁK, DRASTICH<sup>1</sup>).

At the higher stages of development the gills are protected in a "gill cavity" through which a flow of water is maintained. The most perfect gills in fishes are arranged on "gill arches" as "filaments"

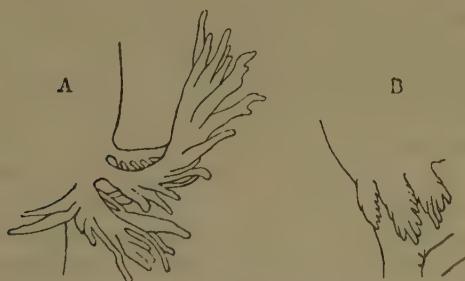


Fig. 1. Gills of Salamander larvae. A from animal reared in water at 70 mm  $O_2$  pressure; B at 760 mm  $O_2$  pressure.

carrying an enormous number of leaf-like lamellæ. The flow of water has to pass the narrow spaces between these lamellæ, so that the distances to be traversed by diffusion are very small. VAN DAM<sup>2</sup> has shown further that a counter current principle is realized, the flow of blood inside the lamellæ being in the opposite direction to the water current. This makes it possible to utilize a very large proportion of the oxygen in the water and yet obtain a high final  $O_2$  tension in the blood. Utilizations up to 80% have been measured. The oxygen in the blood has been

made to regulate the flow of water by causing more powerful respiratory movements when it falls off. In spite of the economies realized the amount of work necessary for ventilating the gills is responsible for a considerable fraction of the total metabolism of a fish. When for instance a trout is exposed to water with a low oxygen content the increased ventilation may raise the metabolism up to 70%. Certain fishes (mackerell) save the special respiratory work by swimming with the mouth open, increasing the water current through the gills in proportion to the speed, but this means that they have to keep on swimming to get oxygen, and they cannot be kept in ordinary aquaria.

It can be considered as proved that animal life was originally aquatic, and that the adaptations to life on land are secondary. These adaptations took place, mainly, in a very remote past, but nevertheless we can find even now many examples of transition from water to air breathing. Such examples are met with in the tidal zone of the ocean beaches and especially in tropical fresh-waters, where the oxygen content is often reduced below even very modest requirements. Ordinary gills are unsuitable for air breathing; while floating in water they collapse in air and present a greatly reduced surface. Several animals in the tidal zone have stiff gills, functioning in moist air as well as in water, and in the large pagurid *Birgus* which even climbs trees, special stiff gills for air breathing are present. They must be kept moist, and at intervals *Birgus* must enter the water for this purpose. Several tropical fresh water fishes can live for a time on land and show similar structures, but this is not the path leading to the evolution of higher vertebrates.

In other tropical swamp-fishes cavities have been developed which can be filled with air and, thanks to a dense capillary network in the walls, can act as lungs, and in the lung fishes (Dipnoi), relatives of the earliest Amphibia, the swim bladder is thus taken into the service of respiration. It is interesting to note that this line of evolution involves a very serious sacrifice in respiratory efficiency, which it has taken many millions of years fully to compensate. In the normal fishes the venous blood from all organs goes to the heart and is pumped directly through the gills to the organs, which all receive blood with as much  $O_2$  as the gills have managed to absorb. When the gill function and the gills themselves become reduced and are replaced by the swim bladder, acting as a lung, the oxygenated blood from this organ is mixed with the venous blood from all the others, and the mixture is pumped out by the heart to all organs, including the lung. No single organ gets completely aerated blood, and the lung gets blood which is not properly desaturated, that is the respiratory efficiency is very seriously reduced.

In the lung breathing vertebrates, from the Dipnoi up, we find a series of the most complicated arrange-

<sup>1</sup> L. DRASTICH, Z. vgl. Physiol. 2, 632 (1925).

<sup>2</sup> L. VAN DAM, Diss., Groningen 1938.

ments to counteract this handicap, which among other things seriously affects the power of sustained muscular effort. In the Dipnoi there are separate pulmonary veins, carrying the oxygenated blood direct to the heart, and imperfect partitions within the heart, so that most of this blood is taken through the two first gill arches, supplying the head (and brain) which thus gets the best aerated blood. This arrangement is further developed in the Amphibia and reptiles, where the heart has two separate atria, for aerated and venous blood respectively, and such partitions in the common ventricle and the arterial trunks that a separation of increasing perfection is obtained, until we finally in the warmblooded find the heart completely divided, the right heart receiving blood from the body as a whole and sending it through the lungs to the left heart, which distributes completely aerated blood to all organs, as in the remote ancestors among the fishes.

**Aërial respiration.** Air is a much more favourable medium for respiration than water. 1 liter water weighs 1 kg and contains from 5 to 10 ml  $O_2$ , when saturated. 1 liter air weighs 1.4 g only and contains 210 ml  $O_2$ . Diffusion can provide large quantities of  $O_2$  over distances up to 1 cm, and mechanical ventilation requires but little energy. It is usually important for the air breathing organisms to reduce the evaporation loss of water, and this is best accomplished when the respiratory surfaces are enclosed within a cavity with a limited and regulated supply of air from outside. When oxygen is absorbed from the air in such a cavity the gas is replaced by a similar volume of  $CO_2$ , diffusing out from the blood. The  $CO_2$  tension within the organism must be slightly higher than in the pulmonary air to allow the  $CO_2$  to diffuse out, and this

Only on the lowest stage of evolution or development are the lungs simple sacs (fig. 2); usually the surface is increased by folding (fig. 3—4).

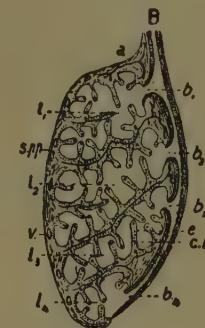


Fig. 4. Lung of tortoise (Diagram).

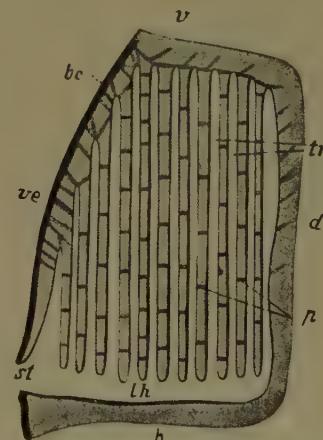


Fig. 5. Spider lung (about 1 1/2 mm long).

Physiologically we distinguish between two types of lungs, viz. "diffusion lungs", in which the exchange between the lung surface and the outer atmosphere takes place by diffusion only, and "ventilation lungs", in which renewal of the air is provided by respiratory movements.

Diffusion lungs can only be efficient in comparatively small animals, because in large ones the diffusion distances become too long. They are quite common among air breathing invertebrates and, being independently developed even within rather small groups, are of very varying construction. Fig. 5 shows a section of a spider lung. The blood flows through the thin leaves of the "book". One group of spiders is characterized by having two pairs of such lungs. In another group one pair is made up of rather long, slightly branched tubes, resembling tracheæ. A mediterranean chilopod, *Scutigera*, has 7 small lungs along the dorsal midline each made up of about 600 slightly branched tubes 1/2 mm in length and opening into a common "vestibulum", connected with the atmosphere through a narrow spiracle. No ventilation movements have ever been observed in these types

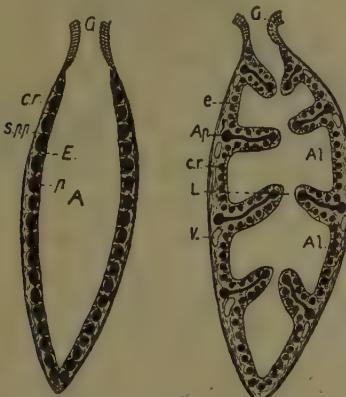


Fig. 2.  
Lung of  
Proteus  
(Diagram).

Fig. 3.  
Lung of  
Siren  
(Diagram).

fact sets a limit to the utilization of the oxygen, because  $CO_2$  above a certain pressure becomes harmful. This limiting pressure often corresponds to about 6%  $CO_2$  in the pulmonary air and therefore only about 6 out of the 21%  $O_2$  in the air can be taken out before renewal must take place. In many air breathing animals the height of the  $CO_2$  pressure is utilized to regulate the pulmonary ventilation.

of lung, and calculation shows that diffusion is amply sufficient.

Fairly simple conditions are seen in the pulmonate snails and slugs, and it is easy to observe the lung e. g. in the black *Arion* where the opening varies in diameter between 4 and 6 mm and the lung surface is about 6 cm<sup>2</sup>. DAHR<sup>1</sup> calculated that an O<sub>2</sub> pressure difference of only 1/4% between the atmosphere and the lung surface is sufficient to provide the necessary oxygen by diffusion. Real ventilating movements are absent, although they have often been described in the literature during the period when they were assumed to be necessary.

Through the moist skin of these animals a fairly large fraction of the necessary oxygen can diffuse in, and the lung is often kept closed for rather long periods. Also in the Amphibia, for which a high degree of atmospheric moisture is essential, the skin is an accessory respiratory organ through which much CO<sub>2</sub> is eliminated and some O<sub>2</sub> absorbed.

*Ventilation lungs* have been developed only within the vertebrate phylum, and it can be safely stated that this type of respiratory organ is the only one, so far known, which will allow an air breathing animal to attain a high rate of metabolism and a really large size.

Two essentially different types of ventilation lungs have come into existence. One is found in Amphibia, most reptiles and the mammals. In these animals the lungs are very elastic and freely suspended in the body cavity or in a special "pleural" cavity. They are alternately filled with air by inspiration and (partially) emptied by expiration. In the second type, found in the birds, the lungs are firmly attached to the ribs and almost immobile, while the ventilation is brought about by "air sacs" driving the respiratory air current back and forth through the lungs.

In the diagrams (figures 2—4) the increasing folding and surface development in the lungs of Amphibia and Reptilia is shown. In the mammals each lung is divided up into an enormous number of almost microscopic "alveoli", in the thin walls of which the blood flows through a very dense capillary network. The diffusion distances thus become extremely short and the surface very large. In man a somewhat uncertain calculation has given the figure 90 m<sup>2</sup> for a volume of 3 l.

The ventilation mechanism shows a characteristic evolution. In the Amphibia air is pressed into the lungs by a kind of swallowing, and, when opened to the atmosphere, they collapse completely. This mechanism is retained in some reptiles and is utilized by the chameleon to blow up the lungs to an excep-

tionally large volume, but otherwise the normal type of respiration is similar to that in the mammals, viz. the lungs are suspended in a special pleural cavity in which the pressure is slightly below the atmospheric, so that the lungs can never collapse completely. When this cavity is dilated by inspiratory movements air will flow into the lungs.

In warmblooded animals the performance of the respiratory organs can become tremendous. In man at rest the ventilation amounts to a few liters per minute and the O<sub>2</sub> absorbed to about 1/4 l, but the ventilation can be increased to over 100 l, and over 4 l O<sub>2</sub>/m can become absorbed during heavy work. Even with such violent breathing the work of ventilation does not represent more than 5% of the total. The ventilation is regulated by means of CO<sub>2</sub>, acting through the blood on the "respiratory center" in the medulla. In muscular work the sensitivity of the center is increased in close relation to the severity of the work.

The respiratory system of the birds was probably evolved in analogy to that seen in a few reptiles, in which certain bronchi pass through the lungs into air sacs, but the connecting links between such forms and the birds are unknown, and it has proved extremely difficult to reach even an approximate understanding of the respiratory mechanism in birds. The decisive contribution was given in 1942 by ZEUTHEN<sup>1</sup>.

The lungs of birds are rather small, firmly adherent to the ribs and only slightly distensible. The main bronchi pass through the lungs to air sacs (fig. 6),

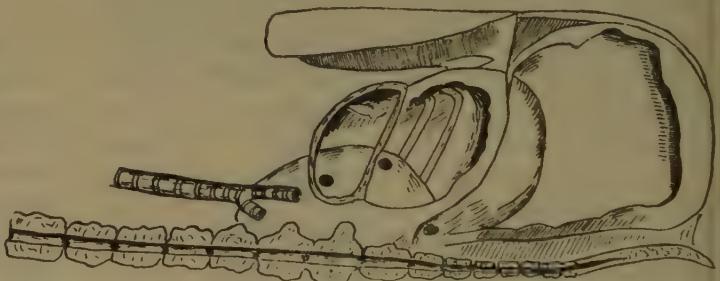


Fig. 6. Lung and air sacs in a duck. The bronchial openings into two thoracic and the abdominal air sac are shown.

of which the abdominal are by far the largest and most important. These are dilated by inspiration and compressed by expiration. From the anterior ends of the main bronchi a small number of "ventrobronchi" take their origin, branching out along the ventral surface of the lung, and further on along the main bronchi the "dorsobronchi" branch out along the dorsal surface. These two sets of secondary bronchi are connected through a large number of "parabronchi", less than 1/2 mm in diameter and, in a pigeon, a few mm long. Their walls are like a sieve, and the

<sup>1</sup> E. DAHR, Lund's Univ. Årsskr. 20, 10 (1924).

<sup>1</sup> E. ZEUTHEN, Danske vid. Selsk. biol. Medd. (1942).

holes lead into the air capillaries, filling up all inter-spaces between a very dense network of blood capillaries. In order to explain the passage of air through the narrow parabronchi the existence of special valves has been postulated, but nobody has been able to find such valves, and ZEUTHEN maintains that they are

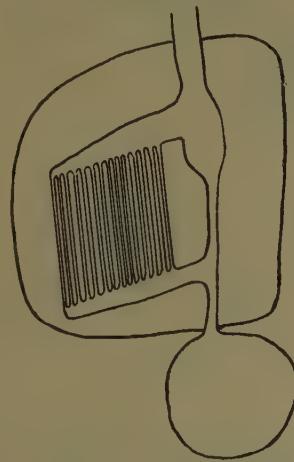


Fig. 7. Diagram of bird lung and one air sac.

superfluous. The air current will automatically be distributed, both during inspiration and expiration, between the two possible routes according to their respective resistance. The route through the small bronchi is certainly longer than the direct one, but its aggregate cross section is much larger. The exact distribution has still to be made out.

When part of the air passes during inspiration direct to the air sacs these will contain air relatively rich in oxygen, and part of this passes through the parabronchi during expiration. The passage into the air capillaries must take place by diffusion.

During flight the uptake of oxygen must be enormous. ZEUTHEN calculates a 27 fold increase over the resting value in a pigeon flying at top speed. There are muscles in the walls of the parabronchi, and it is very likely, but so far not proved, that the relative resistances of the two routes for the air can be regulated.

A number of air breathing vertebrates from all classes have returned to live in water, but only the whales have become completely independent of land. This return and especially deep diving is connected with a series of adaptations, among which those affecting respiration are specially interesting. A reflex is developed causing complete closure of the nasal openings when touched by water. While in terrestrial vertebrates a small accumulation of  $\text{CO}_2$  in the body compels respiration this is not the case in the aquatic forms. The diving animals carry a fairly large store of oxygen. This is not contained in the lungs which are rather small, but in a very large blood volume

with a high  $\text{O}_2$  capacity (see p. 436) and often also in the muscles which are unusually rich in haemoglobin.

Elaborate experiments on seals, carried out by SCHOLANDER<sup>1</sup>, show that the oxygen store is insufficient and that a seal contracts a considerable "oxygen debt" during a prolonged dive. Also land animals, like man, can contract an oxygen debt in the muscles during work, while the brain must have its normal oxygen supply all the time. The diving animals have mechanisms for shunting blood from the muscles during the dive and securing the supply to the brain. In the seals the pulse rate is slowed down to a few beats per minute. The oxygen debt, which it is possible to incur, is related to the body size, and the large whales can stay under water for an hour or more.

The sperm whale is known to dive to depths of 900 m, corresponding to 90 atm. air pressure in the lungs. This should cause large amounts of nitrogen to become dissolved in the blood, and it has for long been an intriguing riddle how the whales could avoid the "diver's disease" which is well-known in human divers, coming up too rapidly from a depth of only 50 m, and is caused by bubbles of nitrogen liberated in their blood and tissues. SCHOLANDER made it probable that the air is driven out completely from the lungs of deep diving whales and stored in the trachea and bronchi.

*The respiratory function of the blood.* The transport of the respiratory gases between the body cells and the respiratory organs takes place by means of the blood stream, and the oxygen transport is bound up with several interesting adaptations. As stated above oxygen is only slightly soluble in water, and the  $\text{O}_2$  transport takes place by means of special substances which combine reversibly with oxygen. 4 groups of such substances are known. They are pigments containing iron or copper and show colour changes, correlated with the oxygen content. The iron containing haemoglobins are the best known, and these only will be dealt with here.

The simplest haemoglobin is a compound of haematin, containing 1 iron atom, with a protein. The molecular weight is 17,250, and it is found dissolved in the body fluid of the red *Chironomus* larvæ. The haemoglobins of vertebrates contain 4 such units in each molecule, and the haemoglobins of several invertebrates many more. Each unit can combine with one molecule  $\text{O}_2$ . Haemoglobin is the  $\text{O}_2$  carrying pigment in all vertebrates, but has been independently and apparently accidentally evolved in different invertebrates, most often in animals occasionally or normally exposed to serious oxygen lack. Its occurrence was altogether incomprehensible, until it was shown that substances nearly related to haematin are present in almost all

<sup>1</sup> P. F. SCHOLANDER, Norske vid. Akad. 1 (1940).

cells. Even with this information the evolution of haemoglobins will be extremely difficult to make out.

The respiratory significance of a blood pigment is characterized by the "oxygen capacity" and the "oxygen dissociation curve" of the blood. The oxygen capacity is, traditionally, given in volumes per cent, viz. the number of ml  $O_2$  maximally bound in 100 ml blood. The oxygen capacity of normal human blood is about 20, but in coldblooded and invertebrates much lower. In warmblooded at high altitudes it can become definitely higher.

The oxygen dissociation curve—or a set of such curves—expresses quantitatively the conditions under which the blood will take up or give off oxygen. When blood is exposed to mixtures of nitrogen and air with a varied  $O_2$  content—which as a rule we express by the  $O_2$  partial pressure, given in mm of mercury—we find the  $O_2$  of the blood (in per cent of the capacity) depending upon the  $O_2$  pressure in accordance with the  $O_2$  dissociation curve. Fig. 8 shows a small number of such curves. It is seen that frog blood at  $15^\circ C$  and human blood at  $35^\circ C$  have very nearly the same curve, and further that at  $15^\circ C$  human blood becomes a very poor respiratory medium, since it will scarcely begin to give off oxygen until the pressure is down to 5 mm—less than 1% of the atmospheric (7.6 mm). All  $O_2$  dissociation curves are

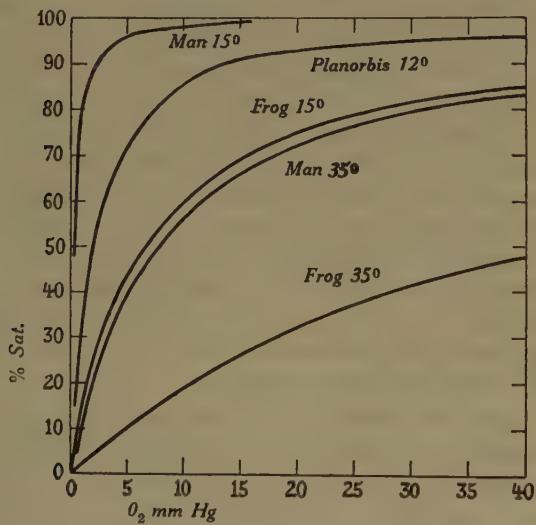


Fig. 8. Oxygen dissociation curves for man, frog and *Planorbis* at different temperatures.

strongly influenced by temperature and show that oxygen becomes more firmly bound with decreasing temperature.

Fig. 9 shows another important relation, also universal, but showing very large quantitative differences, namely to the simultaneous pressure of carbon dioxide. These curves illustrate how at low  $O_2$  pressures  $CO_2$  drives out oxygen from the haemoglobin and that, therefore, the  $CO_2$  coming from the tissues facilitates the transfer of oxygen to them.

For purposes of biological comparison it is often sufficient to know the "loading" and "unloading" tensions of the blood, which means the  $O_2$  pressures at which the blood will bind respectively 95% and 50% of its capacity. In fig. 9 the loading tensions

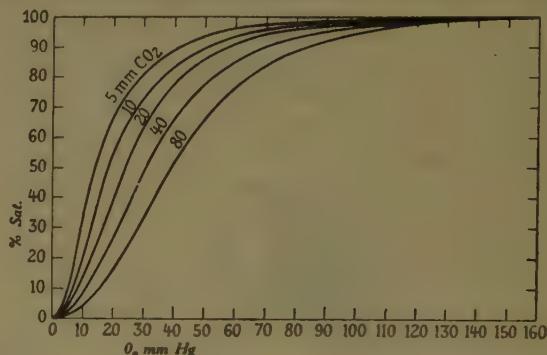


Fig. 9. Oxygen dissociation curves for dog's blood at increasing  $CO_2$  tensions.

for the curves drawn vary from about 60 to about 100 mm and the unloading tensions from 15 to 40 mm. Generally it is to the interest of the organism to have a high tension of unloading, because it facilitates the transfer of  $O_2$  to the tissues, and on the other hand a loading tension low enough to allow practically complete saturation of the blood with oxygen in the respiratory organs. As the two tensions are interdependent the result must be a compromise, but haemoglobins can be adapted to very different conditions as illustrated in the following examples.

There is a very definite adaptation to the normal temperature range of the organism, as illustrated in fig. 8 for man and the frog, and further an adaptation to the special respiratory conditions of the habitat can usually be demonstrated.

In the sea and in rapid streams the  $O_2$  tension is generally high and almost constant and the  $CO_2$  tension very low (both being approximately in equilibrium with the atmosphere) and most fishes living there have a high loading tension and also a fairly high unloading tension at the summer temperatures to which they are exposed. Both tensions are strongly affected by  $CO_2$ , which is of no consequence for the loading, but definitely facilitates the unloading. Fresh water fishes in lakes and ponds, in which the  $O_2$  tension often becomes very low and  $CO_2$  is sometimes accumulated, have a much lower loading tension, only slightly affected by moderate  $CO_2$  tensions, while the tension of unloading is considerably increased by  $CO_2$ . *Cyprinus carpio* for instance shows a loading tension of only 10 mm. At the atmospheric  $CO_2$  pressure the unloading tension is only 3 mm, but a  $CO_2$  pressure of 16 mm raises it to 15 mm.

Certain invertebrates, having a very low unloading tension, utilize their haemoglobin only when the oxygen content of the water becomes minimal, and this is

characteristic especially for the red larvæ of the mosquito *Chironomus*, living in the bottom of deep lakes, where the oxygen gets very low in the course of the summer. They manage to survive, but their growth is definitely retarded.

In the free atmosphere the  $O_2$  and  $CO_2$  contents are constant, but in the lungs of vertebrates the concentrations of these gases can vary considerably from one species to another. The most usual conditions in mammals are illustrated by the curves in fig. 9.

Special conditions obtain at high altitudes. The Lama, normally living high up in the mountains, has a definitely lower loading tension than mammals at low levels and also a somewhat lower unloading tension, but a greatly increased oxygen capacity and also much haemoglobin in the muscles. Human beings cannot change their oxygen dissociation curve, even by a prolonged sojourn at great heights, but the  $O_2$  capacity becomes greatly increased. Considerable acclimatization is possible, but the ability to do muscular work remains lowered to such an extent that it appears impossible ever to reach the summit of Mount Everest by climbing. Dogs reared at high altitude produce much muscle haemoglobin, but it is improbable that such a production can be induced in the adult organism.

*Tracheal Respiration*, as found in a number of arthropods and highly developed in the insects, represents a solution of the oxygen supply problem which differs in principle from the one depending on circulation of blood. The air penetrates through richly branched chitinous tubes from the surface to all points in the body and right into the cells. Blood circulation is superfluous from the point of view of oxygen supply, but exists and fills other functions. In an insect larva the whole tracheal system can be injected with highly coloured lipoids and thereupon all the tissues removed by artificial digestion, so that a measuring study of the tracheæ becomes possible (KROGH<sup>1</sup>). Bushes of tracheæ spring from two series of openings, called spiracles, one on each side of the body, and elaborate measurements on a *Cossus* larva 6 cm long and weighing 3.4 g showed an average length of the tracheæ of 6 mm with an aggregate cross section not less than 6.7 mm<sup>2</sup>. Calculations showed that the oxygen required for the animal's metabolism would be made to diffuse in through the whole length of the tracheæ by an  $O_2$  pressure difference of only 11 mm, corresponding to 1½ %. If we assume the larva magnified 10 times, to a length of 60 cm and a weight of 3.4 kg, its metabolism would increase, probably about 300 fold, but diffusion would only be able to supply 10 times as much as in the actual larva, since the total cross section of the tracheæ would be increased 100 times, but their length 10 times.

On the other hand conditions would be greatly improved in an animal  $1/10$  the length of the *Cossus* larva, which is much nearer to the average size of insects.

The oxygen uptake by diffusion in the tracheal system of insects is regulated in two different ways. HAZELHOFF<sup>1</sup> showed by observations on large insects that the mechanism for closing spiracles is activated by the concentration of  $CO_2$ . They are almost completely closed in  $CO_2$  free air and wide open at a concentration of 3%. When the animals are at rest the spiracles are nearly closed, but muscular effort causes them to open through the increased production of  $CO_2$ . The significance of this mechanism, the respiratory effect of which during rest is to impede the diffusion

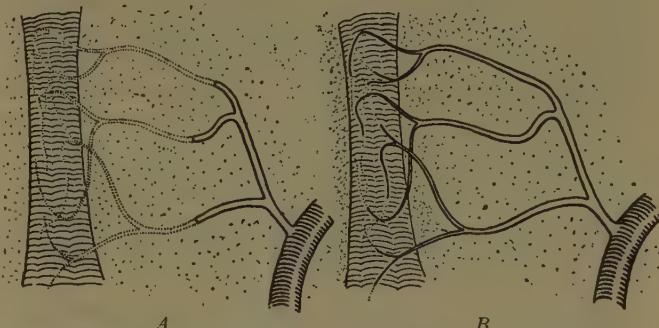


Fig. 10. Diagram of tracheoles to a muscle fibre. A at rest with tracheoles filled with fluid; B exhausted by repeated contractions.

of oxygen by necessitating a higher pressure difference, has been shown to lie in the fact that it reduces the loss of water vapour from the tracheal system.

The second mechanism, demonstrated by WIGGLESWORTH<sup>2</sup>, can greatly increase the supply of oxygen to working organs. The exchange between the tissues and the tracheal air does not take place in the directly visible tracheæ, which have chitinous walls offering a high resistance to diffusion, but in a richly branched system of "tracheolæ" with diameters below 1  $\mu$ . These tracheolæ are in the resting animal almost filled with fluid and invisible, even at the highest magnifications, but when a muscle works substances are produced which cause a retraction of the fluid in the tracheolæ and thereby improve the conditions for diffusion.

In many insects of medium and large size—from bees upwards—the diffusion is insufficient, especially during flight, when metabolism can be raised more than a hundred times. Diffusion is then supplemented by mechanical ventilation of special tracheæ or parts of tracheæ, which are either elliptical in cross section or made up as thin-walled sacs. These organs are highly elastic and are compressed by active expiratory movements. Even in these insects the major part of the tracheal system consists of chitinous tubes with

<sup>1</sup> E. H. HAZELHOFF, Proefschrift, Utrecht 1926.

<sup>2</sup> V. B. WIGGLESWORTH, Proc. roy. Soc. B. 106, 230 (1930).

a circular cross section which are almost incompressible, and the oxygen must diffuse along relatively considerable distances from the ventilation tracheæ to the organs. A size limit is therefore present even for insects having mechanical ventilation, and there is reason to believe that the 30 cm *Meganeura* of the Carbon period reached this limit.

The tracheal respiration would appear to be very closely tied up with life on land and in the air, but nevertheless many insect larvæ and some imagines live in fresh waters and show the most diverse adaptations, which may even make them completely independent of the surface.

Disregarding a number of small forms, which have given up tracheal respiration altogether (*Chironomus* and *Corethra* larvæ), the simplest cases (e. g. *Culex*) are those in which the larvæ spend most of their time hanging at the surface from which O<sub>2</sub> diffuses through the whole length of the body.

The larvæ of the big water beetles (*Dytiscus*) must come to the surface at intervals to fill by means of a few deep respirations their ventilation tracheæ, which stretch along the whole length of the body and act as air reservoirs during the dive.

A number of forms (*Notonecta* etc.) carry air stores held by hydrophobe hairs on the integument, and these act as a kind of gills, oxygen diffusing in from the water and CO<sub>2</sub> diffusing out.

A few larvæ from different orders of insects have "discovered" the air in the submersed tissues of plants and introduced their thornshaped spiracles into this air from which they are supplied by diffusion.

A number of forms have evolved "tracheal gills" making them completely independent of the surface. The most perfect are those of the dragon fly larvæ,

carefully studied by H. KOCH<sup>1</sup>. These gills are made up of a system of thin leaves in the rectum, in which the water is renewed by pumping movements. In each leaf there is a richly branched network of tracheæ, exchanging gases with the water by diffusion. The oxygen must diffuse from these gills through very wide tracheal tubes, running the whole length of the body. The larger forms of dragon fly larvæ (*Aeschna* and *Libellula*, about 5 cm long) can only live in well aerated water and come very close to the size limit for this type of respiration apparatus.

### Zusammenfassung

Es wird in diesem Artikel versucht, die Evolution der Atemmechanismen in verschiedenen Entwicklungsrichtungen darzustellen und die Korrelation, welche zwischen Tiergröße und Leistung besteht, aufzuweisen.

Die einfachsten Atemeinrichtungen lassen nur geringe Körpergröße und niedrigen Stoffwechsel zu.

Kiemen, wie sie bei Wasserorganismen ausgebildet sind, können eine hohe Wirksamkeit entwickeln und erlauben eine gesteigerte Körpergröße.

Der Übergang zum Luftleben, wie er in der Geschichte der Vertebraten wirklich vor sich gegangen ist, brachte eine ganz erhebliche Herabsetzung der respiratorischen Wirksamkeit des Kreislaufs mit sich, die erst bei den warmblütigen Säugetieren und Vögeln vollständig überwunden werden konnte.

Die Vogellungen, die einen Luftstrom vor- und rückwärts durch die Luftkapillaren treiben, sind sogar wirksamer als diejenigen der Säugetiere.

Die Atempigmente im Blute vieler Tierformen zeigen interessante Anpassungen an den Sauerstoff- und Kohlensäuredruck, dem die Tiere ausgesetzt sind.

Tracheenatmung, die hauptsächlich durch Diffusion von Sauerstoff durch ein System starrer Röhren hervorgebracht wird, setzt der möglichen Größe der Tracheaten eine feste Grenze, aber sie läßt innerhalb dieser Grenze eine große Mannigfaltigkeit zu.

<sup>1</sup> H. KOCH, Mem. Acad. roy. Belg. Cl. Sci. 16, 1 (1936).

## Die Sinneswelt der Fledermäuse

Von SVEN DIJKGRAAF, Groningen<sup>1</sup>

Unter den nächtlich lebenden Tieren zeichnen sich die Fledermäuse durch ihre Eigenart aus und bieten dem Zoologen eine Fülle interessanter Probleme. Eine Reihe von Forschern hat sich mit ihnen beschäftigt; die Ergebnisse sind mehrfach zusammengefaßt worden<sup>2,3,4</sup>. Aus diesen Darstellungen ergibt sich, daß über die Sinnesfähigkeiten der Fledermäuse im Gegensatz zu anderen Fragen verhältnismäßig wenig bekannt ist. In den letzten Jahren ist nun auf diesem Gebiet

ein wichtiger Fortschritt erzielt worden, indem ein altes Problem aus dem nächtlichen Leben der Fledermäuse seiner Lösung zugeführt werden konnte. Wir wollen uns im folgenden zunächst mit dieser Frage und ihren älteren und neueren Lösungsversuchen beschäftigen. Im Anschluß daran soll die Bedeutung der einzelnen Sinne im Leben der Fledermäuse kurz erörtert werden.

### Das Spallanzanische Fledermausproblem

Die Sicherheit, mit der Fledermäuse im Dunkeln umherzufliegen wissen, ohne irgendwo anzustoßen, hat schon früh die Aufmerksamkeit erregt. Durch die

<sup>1</sup> Zoologisches Institut der Universität Groningen.

<sup>2</sup> C. KOCH, Jb. Ver. Naturk. Nassau 17/18, 261-593 (1862/63).

<sup>3</sup> M. EISENTRAUT, Die deutschen Fledermäuse. Leipzig 1937.

<sup>4</sup> G. M. ALLEN, Bats. Cambridge 1939.

Kleinheit ihrer Augen unterscheiden sie sich in auffallender Weise von anderen nächtlich lebenden Tieren, wie Katzen, Eulen usw., welche bekanntlich besonders große Augen haben. Darüber hinaus machte LAZZARO SPALLANZANI<sup>1</sup> (1729–1799) im Jahre 1793 die schöne Entdeckung, daß Entfernung der Augen die Sicherheit der Tiere bei ihren Flugbewegungen nicht im geringsten beeinträchtigt. Bekannt ist der Versuch, bei dem er senkrechte Fäden durch den Flugraum spannte und nun sah, wie die Fledermäuse vor ihnen auswichen, die blinden nicht weniger gut als die sehenden. Das veranlaßte ihn, bei einer Anzahl Fledermäusen die übrigen bekannten Sinne: Tastsinn, Gehör, Geruch und Geschmack der Reihe nach auszuschalten. In keinem Falle jedoch führten diese Eingriffe zu einem Verlust der Flugsicherheit bei den Versuchstieren. So brachte SPALLANZANI<sup>1</sup> in seiner 1794 erschienenen Abhandlung den Gedanken zum Ausdruck, es möge vielleicht bei den Fledermäusen ein besonderer, dem Menschen fremder Sinn entwickelt sein, mit dessen Hilfe die Tiere ihre Leistungen vollbringen.

SPALLANZANIS Befunde wurden von mehreren befreundeten Zeitgenossen auf seine Veranlassung hin nachgeprüft und ergänzt. Sie konnten seine Angaben im wesentlichen bestätigen, doch gab es eine Ausnahme. JURINE<sup>2</sup> in Genf nämlich fand im Gegensatz zu SPALLANZANI, daß Verstopfen der Ohren die Flugsicherheit stark beeinträchtigt. Er gelangte daher zu der bemerkenswerten Schlußfolgerung, daß die Hinderniswahrnehmung der Fledermäuse in erster Linie eine Funktion des Gehörsinnes darstellt. Dieser Meinung schloß sich nunmehr auch SPALLANZANI entschieden an, nachdem er sich durch eine große Anzahl neuer, eigener Versuche von ihrer Richtigkeit überzeugt hatte<sup>4</sup>.

JURINES Ansicht und die Zustimmung SPALLANZANIS sind aber so gut wie unbekannt geblieben, vor allem wohl infolge der entschiedenen Stellungnahme GEORGES CUVIERS<sup>5</sup>. Dieser berühmte Anatom hatte SPALLANZANIS Idee eines «sechsten Sinnes» sofort (1795) von der Hand gewiesen und dafür folgende Hypothese aufgestellt: die Hinderniswahrnehmung sei eine Leistung des Tastsinnes oder, wie wir heute sagen würden, eines «Ferntastsinnes», indem insbesondere die Flughäute so druckempfindlich seien, daß die Luftstauung bei Annäherung an Gegenstände

<sup>1</sup> L. SPALLANZANI, Lettere sopra il sospetto di un nuovo senso nei pipistrelli. Torino 1794. – Aufgenommen in «Le opere di Lazzaro Spallanzani», 3. Bd., 757–780, Milano 1934.

<sup>2</sup> CH. JURINE, siehe PESCHIER<sup>3</sup>, 1798. Der Originalaufsatz JURINES ließ sich bisher nicht auffinden.

<sup>3</sup> J. PESCHIER, J. Physique 3, 145–148 (1798).

<sup>4</sup> Vgl. SENEBIER<sup>6</sup> (1807). Wir waren kürzlich in der Lage, durch ein Studium von SPALLANZANIS Originalaufzeichnungen Näheres über diese unveröffentlicht gebliebenen Versuche zu erfahren und werden darüber an anderer Stelle berichten.

<sup>5</sup> G. CUVIER, Mag. encyclopéd. 6, 297–301 (1795).

<sup>6</sup> J. SENEBIER, Rapports de l'air avec les êtres organisés, 2. Bd., 18–180, Genève 1807. – Aufgenommen in «Le opere di Lazzaro Spallanzani», 2. Bd., 323–382, Milano 1933.

vom Tiere als Reiz empfunden werden könne. Diese Ansicht war weder neu noch wurde sie von CUVIER experimentell begründet; sie stand vielmehr im Gegensatz zu SPALLANZANIS entsprechendem Versuchsergebnis. Dennoch hat CUVIER seine Theorie zeitlebens vertreten und somit wohl entscheidend zu ihrer ganz allgemeinen Verbreitung beigetragen. In fast allen Hand- und Lehrbüchern beherrschte sie unumstritten das Feld.

Daran hat auch das Erscheinen der aufschlußreichen Arbeit HAHNS<sup>1</sup> (1908) nichts ändern können. Dieser Forscher teilte den Flugraum durch eine Reihe senkrecht ausgespannter Eisendrähte in zwei Teile und beobachtete nun, wie oft die Fledermäuse beim Passieren des Gitters die Drähte mit den Flügeln berührten. Sodann schaltete er die einzelnen Sinnesorgane aus und studierte jedesmal das Verhalten gegenüber dem Gitter. Es zeigte sich, daß nur nach Ausschaltung des Gehörsinnes die Zahl der Berührungen erheblich zunahm. HAHN kam daher zum gleichen Ergebnis wie ein Jahrhundert zuvor JURINE – dessen Arbeit er übrigens gar nicht kannte –, doch auch seine Versuche blieben fast unbeachtet. In diesem Falle wohl deshalb, weil HAHN seinen Befund nicht richtig zu deuten wußte<sup>2</sup>.

#### Rezente Untersuchungen

Als wir uns vor einigen Jahren dem Problem zuwandten, galt es zunächst, die allgemein verbreitete und anerkannte Hypothese CUVIERS auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Ein echter Ferntastsinn war bisher nur von Fischen und wasserbewohnenden Amphibien bekannt, wo er seinen Sitz in den Seitenlinien hat, einem besonderen Hautsinnesorgan (DIJKGRAAF<sup>3</sup>, 1934). Bei Fledermäusen sollten nach CUVIER die entsprechenden Sinnesorgane vor allem in den Flughäuten liegen. Deshalb wurden bei einigen Wimperfledermäusen (*Myotis emarginatus*) in Äthernarkose die Armnerven durchtrennt und somit die Flügel vollkommen unempfindlich gemacht (Abb. 1). Es ergab sich, daß die in dieser Weise operierten Tiere Hindernissen ebenso gut auszuweichen wußten als zuvor. Aus anderen Versuchen, über die wir sogleich berichten werden, ging weiterhin hervor, daß ein Ferntastsinn bei der Orientierung der Fledermäuse entgegen der üblichen Ansicht überhaupt keine Rolle spielt und wohl auch gar nicht existiert. Die Angabe HAHNS, daß Fledermäuse bei der Fütterung mit Mehlwürmern diese nur dann bemerken sollen, wenn sie in Bewegung sind, entspricht nicht den Tatsachen. – Daß die Tiere den Luftzug durch Türritzen und dergleichen bemerken, ist richtig, beweist aber keineswegs das Vorhandensein eines Fern-

<sup>1</sup> W. L. HAHN, Biol. Bull. 15, 135–193 (1908).

<sup>2</sup> Eine ausführliche Darstellung der Geschichte des SPALLANZANISchen Fledermausproblems gibt GALAMBOS<sup>4</sup> (1942).

<sup>3</sup> S. DIJKGRAAF, Z. vergl. Physiol. 20, 162–214 (1934).

<sup>4</sup> R. GALAMBOS, Isis 34, 132–140 (1942).

tastsinnes, wie er zur Wahrnehmung herannahender Gegenstände erforderlich wäre.

Im Gegensatz zu den geschilderten Ausschaltversuchen hatte jede Beeinträchtigung des Gehörsinnes eine deutliche Störung im Verhalten der Tiere zufolge. Es wurden zu diesem Zweck bei einigen Wimper- und Wasserfledermäusen (*Myotis daubentonii*) die Gehör-



Abb. 1. Wimperfledermaus mit Schnittstelle der Armnerven; die Teile rechts von der gestrichelten Linie sind desensibilisiert.

öffnungen leicht (Wattebausch) oder solid (Kittmasse) verschlossen. Bei leichtem Verschluß flogen die Tiere ängstlich und stießen häufig mit den Flügeln (nicht mit der Schnauze) an dünneren Hindernisse, wie Stuhlebenne und dergleichen. Vor größeren Objekten, wie den Zimmerwänden, wurde jedoch in der Regel noch ausgewichen, wenn auch erst in relativ kurzer Entfernung. Bei solidem Verschluß, d. h. praktisch völliger Taubheit, war die Flugscheu so stark ausgeprägt, daß man die Tiere in die Luft werfen mußte, um sie zum Fliegen zu veranlassen. Sie flogen dann besonders ängstlich (geringe Fluggeschwindigkeit bei großer Frequenz der Flügelschläge) und alle Flüge endeten mit einem plumpen Zusammenstoß. Jede Spur einer Fernwahrnehmung, auch größerer Objekte, war verschwunden. – Bei einseitiger Taubheit flog eine Wimperfledermaus häufig in Kreisen nach der intakten Seite. So behandelte Tiere zeigten ein deutlich verringertes Wahrnehmungsvermögen für Hindernisse.

Kontrollversuche ergaben, daß der Reaktionsausfall nicht durch ein allgemeines Unwohlsein der Versuchstiere infolge der Eingriffe verursacht war. So fiel eine der taub gemachten Fledermäuse dadurch auf, daß sie manchmal knapp vor dem Erreichen der Wand noch ein wenig auszuweichen schien. Die Nachprüfung ergab, daß der Verschluß des einen Ohrs sich ein wenig gelockert hatte. Nach Beseitigung des Fehlers war auch der erwähnte Rest des Ausweichvermögens verschwunden. – Das Einbringen kleiner, mit Vaselin gekneteter Wattepfröpfchen in die Gehörgänge, welche die Öffnung nicht abschlossen, hatte keine Änderung im Verhalten zur Folge; sobald durch Hinzufügen weiterer Wattepfröpfchen ein gewisser Verschluß erreicht wurde, begannen die Tiere mit den Flügeln anzustoßen usw. Nach Entfernung der Watte war das Verhalten

augenblicklich wieder normal. – In einem anderen Versuch wurden die Spitzen der Ohrmuscheln zuerst über dem Kopf, dann unter dem Kopf aneinandergeheftet. Im ersten Fall blieben die Gehöröffnungen frei, im zweiten waren sie von den heruntergeklappten Ohrmuscheln verdeckt, und auch nur dann traten die beschriebenen Verhaltensstörungen in Erscheinung.

Aus diesen Versuchen ging also klar hervor, daß die Hinderniswahrnehmung eine Funktion des Gehörsinnes darstellt – ganz in Übereinstimmung mit den älteren Befunden von JURINE, SPALLANZANI und HAHN. Eine etwaige Mitbeteiligung des hypothetischen Fern-tastsinnes hätte sich im Verhalten der tauben Fledermäuse zeigen müssen, deren Tastorgane ja ganz intakt gelassen waren. Sie stießen aber blindlings überall an, woraus sich die Bedeutungslosigkeit des Tastsinnes bei diesen Reaktionen erneut und in anschaulicher Weise ergab. Es sei noch hinzugefügt, daß die geschilderten Ausschaltversuche in genau gleicher Weise verliefen, wenn die Fledermäuse zuvor geblendet waren (Entfernung der Augen in Äthernarkose).

Da die an sich «stummen» Hindernisse von den Fledermäusen offenbar gehört und wie eine Schallquelle lokalisiert wurden, mußte die Wahrnehmung logischerweise auf *reflektiertem* Schall beruhen. Als primäre Schallquelle kam in unseren nächtlich stillen Versuchsräumen nur die Fledermaus selbst in Frage. Es lag nahe zunächst an irgendwelche Fluggeräusche zu



Abb. 2. *Myotis emarginatus* im Begriff abzufliegen: Orientierungsbewegung des Kopfes.

denken. Genaue Beobachtung der Fledermäuse führte aber auf eine andere Spur. Gleich zu Beginn der Versuche war uns an den Wimperfledermäusen aufgefallen, daß die Tiere häufig (z. B. jedesmal kurz vor dem Abflug: Abb. 2) eigenartige Orientierungsbewegungen mit dem Köpfchen ausführten, indem sie es mit halb geöffnetem Maul und aufmerksam gespitzten Ohren rasch emporhoben und ein wenig hin- und herbewegten. Gleichzeitig war eine merkwürdige Lautäußerung zu hören, welche ähnlich klang wie das feine

Rattern beim Aufziehen einer Damenarmbanduhr. Der Ratterlaut setzte sich aus einer Serie gleichartiger, rhythmisch wiederholter Ticklaute zusammen. Die Zahl der Ticklaute pro Zeiteinheit wechselte je nach den Umständen, und ähnliches galt für ihre Intensität. Wir kommen darauf weiter unten zurück.

Aus zahlreichen Versuchen und Beobachtungen ergab sich, daß der Ratterlaut auf das engste mit der Hinderniswahrnehmung verbunden ist. Wir wollen die wichtigsten Punkte kurz erwähnen.

1. Die Beobachtung herumfliegender Fledermäuse lehrte, daß die Tiere im Fluge das Maul stets halb geöffnet halten und andauernd rattern. Die Ohren sind aufmerksam nach vorn gespitzt und mit dem Kopf werden häufig die erwähnten Orientierungsbewegungen ausgeführt. Besonders an den langsam fliegenden Arten, wie *Plecotus auritus*, *Myotis nattereri* und *Eptesicus serotinus*, ließ sich das sehr deutlich beobachten.

2. Wir konnten feststellen, daß Fledermäuse nicht nur im Fluge, sondern auch wenn sie sich am Boden aufhalten, zur Fernwahrnehmung von Gegenständen imstande sind. Es macht dabei keinen Unterschied, ob die Tiere stillsitzen bzw. hängen oder herumkriechen. Stets aber tritt die Wahrnehmung der Gegenstände nur dann und nur so lange auf, als das Tier rattert; es ließ sich zwischen beiden Erscheinungen also ein enges zeitliches Zusammengehen konstatieren.

3. Der Ratterlaut wird aus dem Maule als gerichtetes Schallbündel nach vorne ausgesendet, wie sich in verschiedener Weise feststellen läßt. In Übereinstimmung damit zeigte sich, daß Fledermäuse sowohl im Fluge als am Boden Gegenstände nur dann wahrzunehmen imstande sind, wenn diese sich vor dem Maule des Tieres befinden.

4. Jedesmal, wenn die Fledermaus sich im Fluge einem Hindernis dicht nähert, wird der Rhythmus des Ratters mehr oder weniger beschleunigt, d. h. die Zahl der Ticklaute pro Sekunde nimmt vorübergehend zu. Eine ähnliche Beschleunigung des Ratterrhythmus zeigt auch die nichtfliegende Fledermaus, wenn sie einen Gegenstand genauer erkunden will. Wiederum also ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Ratterlaut und der Fernwahrnehmung von Gegenständen.

5. Wenn man die Aussendung des Ratterlautes durch das Anbringen einer Kappe um die Schnauze des Tieres behindert, treten ganz die gleichen Verhaltensstörungen in Erscheinung, wie nach der teilweisen Ausschaltung des Gehörsinnes. Die zylindrische Kappe war aus dünnem Papier (Klebestreifen) verfertigt, und am vorderen Ende mit einem Deckel versehen, welcher ganz zurückgeklappt werden konnte (Abb. 3). Am hinteren Rande waren ein paar Öffnungen angebracht, um ungestörte Atmung bei geschlossenem Deckel zu ermöglichen. – Ließ man die Tiere (*Myotis daubentonii*) mit offener Maulkappe fliegen, so ent-

wichen sie Hindernissen, auch vorgehaltenen Stöcken, mit der gewohnten Eleganz. Sofort nach dem Schließen des Deckels zeigten sie sich deutlich gestört: sie flogen ängstlich und stießen wiederholt mit den Flügeln an dünne Hindernisse an. Auch die Landung erfolgte weniger geschickt als sonst. Alle diese Störungen waren nach Öffnung des Deckels wie mit einem Zauber-

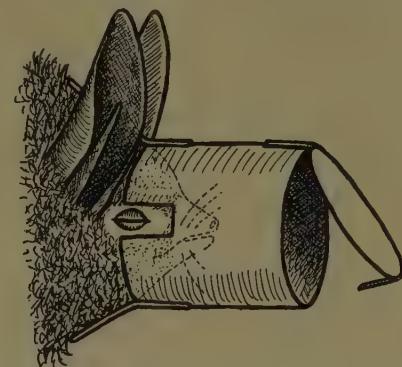


Abb. 3. Maulkappe zur Prüfung der Funktion des Ratterlautes. Der Einschnitt am hinteren Rande dient dem Luftzutritt; das Tier war blind. Deckel teilweise geöffnet.

schlage verschwunden. – Daß die geschlossene Maulkappe keine Atemnot verursachte oder den Tieren in anderer Weise besonders hinderlich war, ging aus ihrem Verhalten hervor. Sie blieben nach der Landung mit geschlossener Kappe manchmal ruhig hängen und richteten sich zum Schlafen ein, ohne den Versuch zu machen, die Kappe durch Kratzen abzustreifen<sup>1</sup>.

Außer den genannten Tatsachen ließen sich noch weitere anführen, welche im gleichen Sinne sprechen, so z. B. der eingangs erwähnte Umstand, daß die Aussendung des Ratterlautes mit typischen Orientierungsbewegungen des Kopfes einhergeht. Die Fledermaus tastet ihre Umgebung gleichsam mit dem Ratterschallbündel ab, d. h. sie macht die Gegenstände durch «Beschreien» hörbar, so wie sie der Mensch im Dunkeln durch Beleuchten mit einem Scheinwerfer sichtbar macht. – Typisch ist ferner, daß die Tiere verstärkt rattern, wenn man die Aussendung des Ratterlautes oder seine Wahrnehmung künstlich behindert (Maulkappe, Ohrverstopfung). Es macht den Eindruck, als ob sie die verringerte Intensität des Orientierungsschalles in dieser Weise zu kompensieren suchen<sup>2</sup>. – Schließlich konnten wir feststellen, daß Fledermäuse feine Ticklaute von der Intensität des Ratterlautes mit einer schnellen, zielgerichteten Kopfwendung beantworten; aus diesem «Hinhorchen» ging gleichzeitig hervor, daß sie entsprechende Schallquellen genau zu lokalisieren vermögen.

Zusammenfassend kommen wir also zum Ergebnis,

<sup>1</sup> Andere Arten, wie *Myotis emarginatus*, ließen sich das Aufsetzen der Kappe nicht gefallen; sie kratzten andauernd daran herum.

<sup>2</sup> Im Falle der Maulkappe mag die Verstärkung des Ratterlautes zum Teil mechanisch durch die Kappe bedingt sein.

daß die Fernwahrnehmung von Gegenständen bei der Fledermaus, einschließlich der Hindernismeidung im Fluge, auf der akustischen Perzeption eines speziellen Orientierungslautes beruht, welcher aus dem Maule der Fledermaus nach vorne gerichtet ausgesendet und von den Gegenständen reflektiert wird, und den wir als den Ratterlaut bezeichnen haben; daß die Erscheinung somit eine Funktion des Gehörsinnes darstellt; und daß ein Ferntastsinn bei Fledermäusen entgegen der üblichen Auffassung weder eine Rolle spielt noch überhaupt zu existieren scheint.

Wir glaubten damit im Jahre 1943 zum ersten Male eine befriedigende Lösung des SPALLANZANISCHEN Fledermausproblems gefunden zu haben<sup>1</sup>, doch stellte sich heraus, daß dieses Verdienst den amerikanischen Forschern GRIFFIN und GALAMBOS<sup>2,3</sup> gebührt, welche in zwei schönen Arbeiten 1941/42 zu einer ganz ähnlichen Auffassung gelangt waren. Wir erhielten davon infolge der Kriegsumstände erst nachträglich Kenntnis. Besonders interessant ist ihre Entdeckung der wahren Natur des Orientierungslautes als Ultraschall. Wir wollen darüber im folgenden kurz berichten, unter Berücksichtigung der von den amerikanischen Autoren seither mitgeteilten Erweiterungen ihrer Befunde.

#### Die Eigenschaften des Orientierungslautes

Der englische Physiologe HARTRIDGE<sup>4</sup> hatte schon 1920 auf die Möglichkeit hingewiesen, daß Fledermäuse im Fluge hochfrequente Töne erzeugen und durch deren Reflexion über die Gegenstände in ihrer Umgebung unterrichtet sind. Tatsächlich entdeckten PIERCE und GRIFFIN<sup>5</sup> (1938), daß die Tiere unter Umständen Serien hochfrequenter, sehr kurzdauernder Tonstöße produzieren. Die Frequenz des einzelnen Tonstoßes lag bei etwa 48 kHz<sup>6</sup>, also im Gebiet des Ultraschalles (die menschliche obere Hörgrenze liegt bei etwa 20 kHz); die Dauer wurde zu 5 bis 10 msec angegeben<sup>7</sup>. Es wurden etwa 10 Tonstöße pro Sekunde erzeugt.

Die physiologische Bedeutung dieser hochfrequenten Tonstöße (*supersonic cries*) wurde von GRIFFIN und GALAMBOS<sup>2,3</sup> 1941/42 erkannt, nachdem sie in sorgfältig durchgeführten Versuchsreihen nach Art der-

<sup>1</sup> Ein ausführliches Manuskript über unsere Versuchsergebnisse ging infolge der Kriegsereignisse verloren, als es sich beim Verlag im Druck befand. Es erschien nur eine vorläufige Mitteilung in holländischer Sprache<sup>8</sup>.

<sup>2</sup> D. R. GRIFFIN und R. GALAMBOS, *J. exper. Zool.* **86**, 481–506 (1941).

<sup>3</sup> R. GALAMBOS und D. R. GRIFFIN, *J. exper. Zool.* **89**, 475–490 (1942).

<sup>4</sup> H. HARTRIDGE, *J. Physiol.* **54**, 54–57 (1920).

<sup>5</sup> G. W. PIERCE und D. R. GRIFFIN, *J. Mammal.* **19**, 454–455 (1938).

<sup>6</sup> 1 kHz (Kilo-Hertz) = 1000 Schwingungen pro Sekunde.

<sup>7</sup> Die verwendete Apparatur wurde von NOYES und PIERCE beschrieben im *J. Acoust. Soc. Amer.* **9**, 205–211 (1938). Die hochfrequenten Fledermaustöne wurden nach dem Überlagerungsverfahren (Schwebungen) in Hörschall «übersetzt».

<sup>8</sup> S. DIJKGRAAF, *Versl. Ned. Akad. Wetensch. Afd. Natuurk.* **52**, 622–627 (1943).

jenigen HAHNS die ausschlaggebende Rolle des Gehörsinnes bei der Hinderniswahrnehmung im Fluge überzeugend nachgewiesen hatten. Nach Verschluß des Maules (Zusammenbinden der Kiefer) zeigten sich die Fledermäuse im Fluge ebenso desorientiert wie nach Ausschaltung des Gehörs. GRIFFIN und GALAMBOS kommen auf Grund dieser und anderer Tatsachen zu dem Schluß, daß die Hinderniswahrnehmung ganz im Sinne der Hypothese HARTRIDGES auf den Ultratontönen beruht, welche von den Fledermäusen erzeugt und von den Gegenständen reflektiert werden. GRIFFIN<sup>1</sup> hat für diesen Mechanismus 1944 den Ausdruck «echolocation» geprägt. Er ist von praktischer Kürze, deckt aber den Tatbestand insofern nicht ganz, als die akustische Wahrnehmung der Gegenstände sich nicht auf ihre Lokalisierung beschränkt, wie wir noch sehen werden. Ferner ist die Bezeichnung «Echo» in kurzer Entfernung von den Gegenständen nicht ganz zutreffend, indem Aussendung und Rückkehr des reflektierten Tonstoßes teilweise zusammenfallen.

Die Frequenz der einzelnen Tonstöße lag zwischen 30 und 70 kHz; um 50 kHz hatten die Töne die größte Lautstärke. Während des Fluges wurde weder die Frequenz noch die Intensität der einzelnen Tonstöße wesentlich geändert. Die Zahl der Tonstöße pro Sekunde wechselte hingegen stark. Sie betrug vor dem Abflug etwa 5–10, beim Flug im freien Raum 20 bis 30, um bei Annäherung an ein Hindernis auf 50 bis 60 pro Sekunde anzusteigen. Kurz vor dem Vorbeifliegen sank die Zahl der Tonstöße abrupt auf 20 bis 30 pro Sekunde zurück. Jeder Tonstoß ging mit einem schwach hörbaren Ticklaut einher; die wiederholten Ticklaute bildeten zusammen einen Laut, welcher mit dem von uns beobachteten Ratterlaut zweifellos identisch ist (vgl. GRIFFIN<sup>2</sup>, 1946). Der hochfrequente Schall ist durch seine geringe Wellenlänge (sie beträgt bei 50 kHz etwa 7 mm) zur Reflexion von kleinen Objekten besonders geeignet, hat aber den Nachteil, daß er relativ schnell an Intensität verliert, also nicht weit reicht.

In der Beweisführung der amerikanischen Autoren fehlte noch ein Glied, nämlich der Nachweis, daß Fledermäuse Schall bis zu 50 oder 70 kHz tatsächlich zu hören imstande sind, und daß sie entsprechende Schallquellen zu lokalisieren vermögen. GALAMBOS<sup>3</sup> Angaben über das Auftreten von Cochlearpotentialen bei der Reizung mit hochfrequenten Tönen (1942) sind zur Entscheidung dieser Frage nicht geeignet.

Wir wählten folgenden Weg. Eine geblendetes *Nyctalus noctula* wurde auf einen reinen Ultraton von 40 kHz dressiert. Der Ton wurde von einem Röhrensender mit Kristallautsprecher geliefert<sup>4</sup>. Die Ein-

<sup>1</sup> D. R. GRIFFIN, *Science* **100**, 589–590 (1944).

<sup>2</sup> D. R. GRIFFIN, *Nature* **153**, 46–48 (1946).

<sup>3</sup> R. GALAMBOS, *J. Acoust. Soc. Amer.* **14**, 41–49 (1942).

<sup>4</sup> Für die Zusammenstellung und leihweise Überlassung dieser Apparatur sind wir Herrn Lektor Dr. H. de VRIES vom Physikalischen Institut Groningen zu Dank verpflichtet.

schaltung des Tonsignals erfolgte gleitend durch lautloses Drehen einer Spule. Es wurden bei jedem Versuch mehrere Signale von je 1 bis 2 Sekunden Dauer kurz nacheinander gegeben und gleichzeitig der Fledermaus, welche in 3 bis 4 m Entfernung von der Schallquelle ruhig an der Wand hing, ein Mehlwurm dargebracht. Schon nach wenigen Dressurfütterungen reagierte das Tier beim Einsetzen des Tonsignals jedesmal prompt durch Heben des Köpfchens und «Anhorchen» (akustisches Fixieren) der Schallquelle; später flog es sogar auf sie los. Zur Kontrolle wurde die Spule zwischendurch in der gleichen Weise ohne Erzeugung eines Tonsignals gedreht, was niemals eine Reaktion auslöste. Die Versuche werden fortgesetzt; doch spricht schon dieses erste Ergebnis deutlich zugunsten der GRIFFIN-GALAMBOSSchen Auffassung.

Aus rezenten Angaben GRIFFINS ergibt sich, daß die Dauer des einzelnen Tonstoßes noch kürzer ist als anfangs angenommen wurde. Sie beträgt bloß  $1\frac{1}{2}$  bis  $2\frac{1}{2}$  msec. Weiter stellte sich bei photographischer Registrierung der Tonstoßes heraus, daß die Frequenz zu Beginn jedes Tonstoßes etwas größer ist als an seinem Ende. In einem Fall sank die Frequenz z. B. von 80 auf 50 kHz ab, d.h. um fast eine Oktave. GRIFFIN vermutet darin ein Hilfsmittel für die Fledermaus, um auf kurze Entfernung von einem Gegenstand, wenn Aussendung und Rückkehr des reflektierten Tonstoßes sich teilweise überlagern, das «Echo» besser von dem Tonstoß unterscheiden zu können<sup>1</sup>. Die geschilderte Überlagerung tritt auf bei Entfernungen bis zu 30 bis 40 cm; unsere Beobachtungen sprechen stark dafür, daß gerade auf diese kurzen Distanzen intensive akustische Objektwahrnehmung stattfindet. Wir kommen auf diese Frage noch zurück.

Wie die hochfrequenten Tonstoße entstehen, ist noch unbekannt. Wahrscheinlich werden sie im Kehlkopf erzeugt; der Stimmbandapparat ist in besonderer Weise entwickelt (GALAMBOS<sup>2</sup>, 1943). Jedenfalls steht fest, daß sie der Kehlregion entstammen und aus dem Maule ausgesendet werden. Denn nach Verschluß des Maules wird praktisch kein Ultraschall mehr ausgesendet, auch wenn die Nasenöffnungen frei sind (GRIFFIN und GALAMBOS<sup>3</sup>, 1941, an *Myotis lucifugus*). Verschluß der Nasenöffnungen beeinträchtigt umgekehrt die Schallaussendung nicht wesentlich (GRIFFIN<sup>4</sup>, 1946, an *Myotis lucifugus* und *Eptesicus fuscus*). Die hörbare Komponente (der Ratterlaut) war im letzteren Fall sogar verstärkt.

Das bringt uns zur Frage nach der Entstehung der hörbaren Ticklaute bzw. des Ratterlautes. Auch dieser Schall kommt bei den meisten Fledermausarten unserer Meinung nach aus dem halb geöffneten Maul. Häu-

fig kann man die Kiefer im Ratterrhythmus zittern sehen; bei der Produktion vereinzelter Ticklaute wird das Maul für jeden Ticklaut ein wenig geöffnet. Nur bei wenigen Arten, wie den Hufeisennasen (*Rhinolophus ferrum-equinum* und *Rhinolophus hipposideros*) und vielleicht auch bei *Plecotus auritus*, welche das Maul beim Rattern kaum oder gar nicht öffnen, mag der Orientierungsschall vorwiegend durch die Nasenöffnungen ausgesendet werden. Dies bildet aber sicher nicht die Regel, wie HARTRIDGE<sup>1</sup> (1945, 1946) meint.

Nach GRIFFIN<sup>2</sup> (1946) wäre das Auftreten der hörbaren Ticklaute wahrscheinlich eine Folge des abrupten Anfangs und Endes der kurzdauernden, rein hochfrequenten Tonstoße. Die Fledermaus würde unseren Ticklaut dann kaum bemerken, da ihr Gehör ja im Gegensatz zu dem des Menschen auf den viel intensiveren Ultratonstoß anspricht, welcher den schwachen Ticklaut übertönen müßte<sup>3</sup>. All dies ist jedoch einstweilen Hypothese und bedarf noch der experimentellen Klärung<sup>4</sup>. Es mag in dieser Beziehung von Interesse sein, etwas näher auf die von uns direkt beobachteten Besonderheiten des hörbaren Ratterlautes einzugehen.

Bezüglich seiner *Intensität* wäre folgendes zu bemerken. Am deutlichsten hört man den Ratterlaut, wenn das Maul der Fledermaus gerade auf den Beobachter gerichtet ist. In der Regel beträgt die Distanz, auf der man die Laute eben noch wahrnehmen kann, etwa 50 cm bis 1 m, sowohl bei der fliegenden als bei der kriechenden Fledermaus. Befindet sich das Tier aber in der Nähe schallreflektierender Flächen (Zimmerwände usw.), so kann sich diese Zahl auf 3 bis 4 m erhöhen. Die meisten *Myotis*-arten, aber auch *Eptesicus serotinus*, *Nyctalus noctula* und *Pipistrellus pipistrellus* rattern ungefähr in der geschilderten Stärke. Hingegen ist der Ratterlaut bei *Plecotus auritus* relativ schwach, so daß wir ihn vom fliegenden Tier nur mit Mühe wahrnehmen konnten. Bei den Hufeisennasen ist das nur ausnahmsweise gelungen; diese Tiere rattern extrem leise<sup>5</sup>.

Bei manchen Arten (z. B. *Myotis emarginatus* und *Myotis nattereri*) konnten wir feststellen, daß außer dem normalen, leisen Ratterlaut ein eigentlich verschärftes Rattern vorkommt. Die verschärften Ticklaute sind außerordentlich viel intensiver und in entsprechend größeren Entfernungen zu hören als die normalen. Der Übergang von der einen Schallart in

<sup>1</sup> H. HARTRIDGE, Nature 156, 490-494, 692-693 (1945); 158, 135 (1946).

<sup>2</sup> D. R. GRIFFIN, Nature 158, 46-48 (1946).

<sup>3</sup> Briefliche Mitteilung.

<sup>4</sup> Wenn wir im folgenden die Bezeichnungen «Ticklaut» und «Ratterlaut» beibehalten, geschieht das aus praktischen Gründen; es werden damit zugleich die hochfrequenten Tonstoße gemeint, ohne etwas darüber vorwegnehmen zu wollen, in welcher Form diese Laute von den Fledermäusen wahrgenommen werden.

<sup>5</sup> Man kann den Ratterlaut bei Fledermäusen am bequemsten beobachten, wenn man das Tier in ein enges Zylinderglas setzt und das Ohr dicht über der Öffnung hält.

<sup>1</sup> Diese Deutung setzt ein genügend feines Tonunterscheidungsvermögen im Bereich des Ultraschalles voraus.

<sup>2</sup> R. GALAMBOS, Scient. Monthly 66, 155-162 (1943).

<sup>3</sup> D. R. GRIFFIN und R. GALAMBOS, J. exper. Zool. 86, 481-506 (1941).

<sup>4</sup> D. R. GRIFFIN, Nature 158, 46-48 (1946).

die andere erfolgt plötzlich. Manchmal sind alle Ticklaute verschärft, wie z. B. bei einer *Myotis nattereri*, wenn man sie zum ersten Male im Zimmer fliegen läßt<sup>1</sup>. In anderen Fällen produzierten die Tiere nur dann jedesmal eine kurze Serie (z. B. 5) scharfer Ticklaute, wenn sie dicht an einem Hindernis vorbeiflogen. Selten trat dasselbe auch ohne ersichtlichen äußeren Anlaß ein. Manchmal schien es, als sei bloß jeder zweite Ticklaut des normalen Ratterlautes verschärft. Es machte den Eindruck, als ob die Tiere nach Belieben normal oder verschärft rattern könnten, wobei letzteres offenbar eine bessere Objektwahrnehmung gestattete.

Zerkleinern der Beute beschäftigt war; doch wurde auch dann noch gleichzeitig gerattert, wie sich trotz der laut knisternden Kaugeräusche feststellen ließ.

Physiologisch wohl noch wichtiger als die Intensitätsschwankung ist der ständige Wechsel des Ratterrhythmus, d. h. der Zahl der Ticklaute pro Zeiteinheit. Diese schwankt von etwa 4 bis 170 pro Sekunde. Im ungestörten Fluge mag sie etwa 12 bis 16 pro Sekunde betragen (bei *Myotis nattereri* etwas weniger). Wir erwähnten bereits, daß eine Beschleunigung des Ratterrhythmus stets eintritt, wenn die Fledermaus ein Objekt genauer erkunden will. Schön läßt sich das



Abb. 4. *Myotis emarginatus*. a Vor dem Rattern; b ratternd in Erwartung des Futters (man beachte die schalltrichterförmige Öffnung des Mauls); c dasselbe von vorne aufgenommen.

Allgemein gilt weiter, daß Fledermäuse kurz nach dem Erwachen, es sei aus dem Tagesschlaf, dem Winterschlaf oder der Narkose, besonders laut rattern<sup>2</sup>. In einem Fall waren die einzelnen Ticklaute bei einer Wimperfledermaus (*Myotis emarginatus*) während der ersten Rundflüge nach dem Erwachen aus tiefer Narkose sogar ersetzt durch laute, pfeifende Tonstöße, die dann allmählich in die üblichen Ticklaute übergingen. Dasselbe zeigte eine *Myotis nattereri*, als sie aus dem Winterschlaf geweckt war. Ebenfalls laut gerattert wurde bei jeder Störung der normalen Hinderniswahrnehmung, z. B. nach Verschluß des Maules durch die Kappe oder nach dem Verstopfen der Ohren<sup>3</sup>, aber auch wenn die Fledermaus mit einem Mehlwurm im Maule herumflog. Die Hinderniswahrnehmung war im letzteren Fall sichtlich erschwert, besonders solange das Tier im Fluge mit dem

z. B. bei der Fütterung einer zahmen Fledermaus beobachten. Nach dem Verzehren eines Mehlwurms hebt das an der Wand hängende Tier den Kopf erwartungsvoll ratternd empor (Abb. 4) und wendet ihn hin und her. Die mit der Pinzette dargebotene Beute wird trotz der eifrigen Suchbewegungen erst bemerkt, wenn sie innerhalb 5 cm Entfernung zufällig etwa mitten vor die Schnauze des Tieres in das Ratterschallbündel gelangt. In diesem Augenblick hören die ungerichteten Suchbewegungen auf; das Tier «fixiert» die Beute akustisch und sucht sie zu ergreifen (Abb. 5). Gleichzeitig nimmt die Zahl der Ticklaute sprunghaft auf ein Vielfaches zu unter Vergrößerung ihrer Intensität, so daß ein kurzdauernder, scharfer Surrtont entsteht. Geblendete und normale Tiere benehmen sich ganz gleich.

Ähnlich verhalten sich auch fliegende Fledermäuse. Bei Annäherung an ein Hindernis wird die Zahl der Ticklaute z. B. von 12 bis 16 pro Sekunde vorübergehend auf das Doppelte oder Dreifache gesteigert. Extrem ist diese Steigerung jedesmal kurz vor der Landung. Durch gleichzeitige Intensitätszunahme entsteht ein bis zu  $\frac{1}{4}$  Sekunde dauernder Summtonton, wie er besonders bei *Myotis daubentonii* stets deutlich in Erscheinung tritt. Der Ton wird hörbar, wenn die

<sup>1</sup> Auch EISENTRAUT<sup>4</sup> hat zweifellos den Ratterlaut gehört, wenn er schreibt: «Ein feines hohes ‚Ticken‘ konnte bei *Myotis nattereri* während des Fluges vernommen werden» (S. 160). *Myotis nattereri* rattert häufig auffallend langsam (4-8 Ticklaute pro Sekunde), so daß die Bezeichnung «Ticken» in diesem Falle durchaus zutrifft.

<sup>2</sup> Ähnliches hat auch GRIFFIN beobachtet (briefliche Mitt.).

<sup>3</sup> GRIFFIN (1946) beobachtete Verstärkung des Ratterlautes nach Verschluß der Nasenöffnungen bei *Myotis lucifugus* und *Eptesicus fuscus*; die Hindernismeidung war dabei nicht wesentlich beeinträchtigt.

<sup>4</sup> M. EISENTRAUT, Die deutschen Fledermäuse, Leipzig 1937.

Fledermaus der Wand bis auf schätzungsweise 20 bis 30 cm genähert ist, und seine Höhe nimmt zu, bis er im Augenblick der Landung abrupt abbricht. Wir hörten den Summton gelegentlich auch von *Myotis emarginatus*, *Myotis dasycneme* und *Eptesicus serotinus*, und zwar insbesondere bei «schwierigen» Landungen, z.B. an einem Türgriff und ähnlichen kleinen Landestälern. Die von uns beobachtete maximale Ticklautzahl betrug etwa 170 pro Sekunde (*Myotis emarginatus*).

Es drängt sich die Frage auf, weshalb die Beschleunigung des Ratterrhythmus eigentlich notwendig ist,

Wege zu den Ohren gelangt<sup>1</sup>. Zweitens tritt bei der von GRIFFIN<sup>2</sup> (1946) angegebenen Dauer des einzelnen Tonstoßes zu rund 2 msec in allen Entfernung unter etwa 34 cm Überlagerung von Tonstoß und Echo ein. Das Verhalten der Fledermäuse lehrt aber, daß gerade auf diese kurzen Distanzen die Objektwahrnehmung eine wichtige Rolle spielt und ausgezeichnet funktioniert. Es scheint uns also der Schluß berechtigt, daß auch ein während der Aussendung eintreffendes «Echo» – richtiger wäre es hier von Nachhall zu sprechen – von der Fledermaus wahrgenommen und verwertet werden kann. Wir denken dabei an Beobachtungen, welche wir an uns selbst machen konnten. Wenn man in nächtlicher Stille in der verdunkelten Stadt dicht an einer Häuserfront entlang ging, konnte man die Nischen der Haustüren und Geschäftseingänge am Klang der eigenen Schritte deutlich erkennen und sogar ihre Größe und Tiefe einigermaßen bestimmen. In einem Park waren in gleicher Weise die Pfosten des Bretterzaunes am Wege akustisch wahrnehmbar. Ähnliche Beobachtungen auf der Eisenbahn (Tunnel!) oder vom fahrenden Auto aus sind ja jedermann geläufig. Man kann sich leicht vorstellen, daß ein in dieser Hinsicht spezialisiertes Tier zu Leistungen gelangt, wie sie uns die Fledermäuse zeigen. Auch sie mögen am Klang ihrer Ticklaute die Anwesenheit benachbarter Gegenstände erkennen.



Abb. 5. Akustische Beutewahrnehmung bei einer blinden Wimperfledermaus.

ja weshalb überhaupt fortlaufend eine so große Zahl von Ticklauten erzeugt wird. Man möchte daraus fast schließen, daß der Einzeltonstoß dem Tier nur einen relativ beschränkten Eindruck seiner Umgebung vermittelt, sowohl qualitativ als vor allem räumlich. Im letzteren Sinne spricht auch das Verhalten der Fledermäuse (vgl. oben, S. 447, 2. Kol.). GRIFFIN<sup>1</sup> (1944) und HARTRIDGE<sup>2</sup> (1945) scheinen anzunehmen (wohl dazu veranlaßt durch die Analogie mit «radar»), daß das Echo des Tonstoßes erst nach Beendigung seiner Aussendung eintreffen dürfe, also gleichsam in der Sendepause, weil sonst das schwache Echo vom intensiveren Sendelaut übertönt würde und für die Fledermaus nicht wahrnehmbar sei. Die Hindernismiedung müßte nach dieser Auffassung nur möglich sein innerhalb gewisser Entfernungsgrenzen, indem bei geringen Entfernungen Überlagerung von Ton und Echo eintritt, während bei steigender Entfernung das Echo schließlich mit der Aussendung des folgenden Tonstoßes zusammenfallen müßte. Wir können uns diesem Gedankengange aber nicht anschließen. Erstens wird ja der Ratterlaut streng nach vorne gerichtet ausgesendet, so daß nur ein Teil des Schalles auf direktem

#### Die Umwelt der Fledermäuse

Nach dem Vorhergehenden ist es wohl ohne weiteres klar, daß die Umwelt der Fledermäuse im wesentlichen eine Hörwelt ist. Über die Bedeutung der übrigen Sinne können wir uns kurz fassen.

Die Angaben über den fein entwickelten *Tastsinn* der Fledermäuse sind experimentell unbegründet. Die Berührungsempfindlichkeit, auch der Flughäute, ist nicht größer als bei anderen Säugetieren. Das gleiche gilt für die kurzen (und relativ empfindlichen) Spürhaare auf der Schnauze. Daß die Nasenaufsätze der Rhinolophiden nicht die speziellen Tastorgane sein können, für die man sie häufig gehalten hat, geht aus dem Fehlen entsprechender Nervenendapparate hervor, eine Tatsache, welche schon LEYDIG<sup>3</sup> (1859) bekannt war und von REDTEL<sup>4</sup> (1873) bestätigt wurde. Vielleicht hat HARTRIDGE recht mit seiner Vermutung, daß die Nasenaufsätze bei der Steuerung des ausgesendeten Ratterlautes mitwirken, der ja in diesem Fall tatsächlich durch die Nasenöffnungen auszutreten scheint (vgl. oben, S. 443, 2. Kol.). Es ist für die Echo-wahrnehmung zweifellos wichtig, daß der Schall nicht

<sup>1</sup> H. HARTRIDGE (1946) vermutet in dem Nasenaufsatz der Rhinolophiden sowie im Tragus (Ohrdeckel) der übrigen Fledermausarten Bildungen, welche die Ohren für direkte Zuleitung des ausgesendeten Ratterlautes schützen sollen.

<sup>2</sup> D. R. GRIFFIN, Nature 158, 46–48 (1946).

<sup>3</sup> F. LEYDIG, Arch. anat. Physiol. 733 (1859).

<sup>4</sup> A. REDTEL, Z. wiss. Zool. 23, 254–288 (1873).

<sup>1</sup> D. R. GRIFFIN, Amer. J. Physics 12, 342–345 (1944).

<sup>2</sup> H. HARTRIDGE, Nature 156, 490–494, 692–693 (1945).

direkt zu den Ohren gelangt. Denkbar wäre es aber auch, daß der Nasenaufsatz eine Rolle spielt bei der Lenkung des reflektierten Ratterlautes.

Der *Geruchssinn* ist bei unseren einheimischen Fledermäusen mäßig entwickelt. Es läßt sich zeigen, daß ein Mehlwurm auf kurze Entfernung am Geruch erkannt wird. Ein Schälchen mit toten Mehlwürmern wurde von einer *Myotis emarginatus* im Fluge auf den Geruch hin bemerkt und aufgefunden. Bei gesellig lebenden Arten, wie *Nyctalus noctula*, mag der Artgeruch eine bedeutsame Rolle spielen, z.B. beim Auffinden der Schlaflöcher in hohlen Bäumen, in denen sich viele Tiere zusammen aufhalten und die schon für den Menschen in einiger Entfernung am Geruch erkennbar sind.

Am geringsten ist wohl der *Gesichtssinn* ausgebildet. Es ist sogar schwer, überhaupt zuverlässige Reaktionen auf Lichtreize zu erhalten<sup>1</sup>. Dressurversuche sowie die wenigen spontanen Reaktionen (zum Fenster Fliegen) zeigen, daß die Tiere helle Flächen von dunkleren unterscheiden. Formwahrnehmung ließ sich aber bisher nicht nachweisen. Ein Mehlwurm wurde von *Plecotus auritus*, einer Art mit relativ großen Augen, selbst bei kräftiger Beleuchtung und auf dunklem Grund optisch nicht wahrgenommen, gleich ob er sich bewegte oder nicht (der Geruch und andere Reize sind bei diesem Versuch selbstverständlich zu eliminieren). In der Natur hat man gelegentlich blinde Fledermäuse in wohlgenährtem Zustand angetroffen.

Die gute Ausbildung des *Gehörsinnes* geht – von der akustischen Objektwahrnehmung ganz abgesehen – schon aus den lebhaften Reaktionen auf allerhand schwache und hohe Geräusche hervor, wie z.B. das Kratzen einer Füllfeder beim Schreiben, Geräusche verschiebender Kleidung, das Reiben von Fingern usw. Die Schallquelle wird stets genau lokalisiert. Ganz wilde, frisch aus dem Winterschlaf geweckte Fledermäuse kommen manchmal bei Erzeugung leise zwitschernder Lippengeräusche geradeswegs auf den Mund des Beobachters zugeflogen. Dressur auf Schallsignale gelingt sehr leicht. Gewisse Kratzgeräusche versetzen die Tiere in größte Aufregung. Wenn man z.B. in der Nähe einer auf dem Schreibtisch sitzenden *Eptesicus serotinus* einen Mehlwurm mit den Füßchen über das Löschblatt schleifen läßt, stürzt sich die Fledermaus darauf los und es setzt eine wilde Verfolgung ein. Eine *Myotis daubentonii* reagierte jedesmal durch einen Schrei, wenn man mit dem Finger in 2 bis 3 m Entfernung des Tieres «unhörbar» über eine weiche Wolldecke fuhr. Vielleicht spielte Ultraschall hier eine Rolle. Wir haben bereits erwähnt, daß bei *Nyctalus noctula* Hörvermögen für einen Ton von 40 kHz nachgewiesen werden konnte. Weitere Dressurversuche zur Bestimmung der oberen Hörgrenze und des Tonunter-

scheidungsvermögens im Bereich des Ultraschalles sind im Gange<sup>1</sup>.

Läßt man Fledermäuse verschiedener Arten in einem Zimmer fliegen, so wissen die Tiere ihre Artgenossen im Fluge sofort aufzufinden. Vielleicht sind die Orientierungsläute artspezifisch verschieden<sup>2</sup>, oder es mögen andere Ultraschallreize im Spiele sein. Die meisten Fledermäuse nähren sich von fliegenden Insekten, welche sich wohl immer durch ihren Flugton verraten. *Plecotus auritus* dagegen hat die Gewohnheit, im Rüttelflug Raupen und dergleichen von Sträuchern abzulesen<sup>3,4</sup>. Kriech- und Freßgeräusche der Beutetiere mögen ihr dabei unter anderem den Weg weisen.

Die erstaunlichste Funktion des Gehörsinnes bildet die Wahrnehmung von Gegenständen nach dem Prinzip der «Echolokalisation». Durch diese Fähigkeit wird der Gesichtssinn sehr weitgehend ersetzt; schon TOURDES<sup>5</sup> nannte Fledermäuse geradezu «Tiere, welche mit den Ohren sehen». Wie sie das machen, ist im wesentlichen geklärt; was sie nun eigentlich wahrnehmen, welche Einzelheiten der sie umringenden Gegenstände sie zu unterscheiden vermögen, wie sie sich schließlich in ihrem Wohngebiet zurechtfinden, diese Fragen harren noch der systematischen Untersuchung. Doch lassen sich auf Grund vereinzelter Versuche und vieler Beobachtungen über das Verhalten der Fledermäuse die Grenzen ihres akustischen Wahrnehmungsbereiches schon einigermaßen erkennen.

Aus der Hindernismeidung im Fluge geht ohne weiteres hervor, daß Entfernung und Richtung der Gegenstände recht genau wahrgenommen werden. SPALLANZANI<sup>6</sup> (1794) sah, wie seine Fledermäuse beim Passieren eines Gitters aus senkrecht von der Decke hängenden Fäden die Flügel manchmal entsprechend weit einzogen, wenn er die Fäden auf weniger als Flügelspannweite zusammenrückte. An den Greifbewegungen einer festgehaltenen Fledermaus läßt sich zeigen, daß sie genau zu bestimmen weiß, wann eine benachbarte Wand in Reichweite gelangt. Wie die Entfernungswahrnehmung zustande kommt, ist noch unbekannt. Vielleicht richten sich die Tiere nach der Intensität des reflektierten Schalles; es mag auch das Prinzip des Echolots bei ihnen realisiert sein. Die Richtungswahrnehmung beruht auf dem Zusammenwirken der beiden Ohren (vgl. unten, S. 440, Kol. 1). Amputation einer oder beider Ohrmuscheln stört die Hinderniswahrnehmung nicht.

<sup>1</sup> Es sei auch auf die Untersuchungen GALAMBOS' über die Elektrophysiologie der Fledermauscochlea hingewiesen. (J. Acoust. Soc. Amer. 14, 41–49 [1942].)

<sup>2</sup> GALAMBOS und GRIFFIN machen Andeutungen in diesem Sinne (J. exper. Zool. 89, 475–490 [1942]).

<sup>3</sup> A. WHITAKER, The Naturalist, 379–384, London 1906.

<sup>4</sup> M. EISENTRAUT, Die deutschen Fledermäuse, Leipzig 1937.

<sup>5</sup> J. TOURDES, Notices sur la vie littéraire de SPALLANZANI, Seconde édition, Milan 1800.

<sup>6</sup> L. SPALLANZANI, Lettere sopra il sospetto di un nuovo senso nei pipistrelli. Torino 1794. – Aufgenommen in «Le opere di Lazzaro Spallanzani», 3. Bd., 757–780, Milano 1934.

<sup>1</sup> Die von EISENTRAUT zusammengestellten Angaben (Die deutschen Fledermäuse, S. 156. Leipzig 1937) bedürfen sämtlich der Nachprüfung.

Auffallend ist es, wie wenig sich mehrere in einem Zimmer herumfliegende Fledermäuse, auch der gleichen Art, gegenseitig durch ihren Ratterlaut stören. Zur Erklärung kämen individuelle Stimmunterschiede in Frage, vor allem aber wäre an die streng gerichtete Aussendung des Schalles zu denken. Wir erinnern ferner an die vermutete geringe «Reichweite» des einzelnen Tonstoßes (vgl. oben, nebenstehende Kol.). Übrigens störte auch das Ablaufen einer laut knarrenden Weckeruhr in einem kleinen Raum mit kahlen Wänden die Hinderniswahrnehmung der herumfliegenden Fledermaus nicht merklich. Ebenfalls negativ verlief ein Störungsversuch PIERCE' und GRIFFINS<sup>1</sup> (1938) mit Ultraschall von 50 kHz.

Nach SGONINA<sup>2</sup> (1935) weicht *Plecotus auritus* Drähten von weniger als 1 mm Durchmesser nicht mehr ordentlich aus. REDTEL<sup>3</sup> (1873) gibt an, daß die kleine Hufeisennase drahtförmige Hindernisse schon auf 15 bis 30 cm Entfernung bemerken soll. Daß feine Strukturen akustisch wahrgenommen werden, ergibt sich aus der Landung an kleinen Unregelmäßigkeiten in glatten Flächen. Ein kaum sichtbarer Sprung im Lack einer Türe, ein kleiner Riß im Stuck der Zimmerdecke werden mitunter bemerkt und mit einem eleganten, zielsicheren Satz zur Landung benutzt.

Es schloß sich hier die Frage an, inwiefern eine rauhe Oberfläche von einer glatten unterschieden werden kann. Wir suchten sie in folgender Weise zu entscheiden. Eine *Eptesicus serotinus* hatte gelernt, von ihrem gewohnten Ruheplatz aus zu einem emporgehauenen Landungsbrettchen hinüberzufliegen, um dort einen Mehlwurm in Empfang zu nehmen. Zwei gleiche Brettchen wurden an einer bestimmten Stelle im Raum, etwa 3 m vom Versuchstier entfernt, dicht nebeneinander gehalten. Jedes trug eine senkrechte Dressurfläche von  $6\frac{1}{2} \times 9$  cm, die beim einen von Glas, beim andern von Rippensamt bedeckt war (Abb. 6). Die heranfliegende Fledermaus lernte beide Flächen fehlerlos unterscheiden, auch in totaler Finsternis (zur Vermeidung einer Seitendressur ist häufiges Umwechseln der Brettchen erforderlich). Bei Verwendung von Bauernleinwand an Stelle von Rippensamt war die Unterscheidung unsicher; es war damit offenbar die Grenze der Unterscheidungsfähigkeit erreicht.

Ebenso wie die Anwesenheit, kann auch die Abwesenheit von Gegenständen akustisch wahrgenommen werden. Das geschieht z. B. vor jedem Abflug, wenn die Fledermaus sich durch Rattern einen freien Flugweg «erhorcht». Kleine Öffnungen in einer Wand werden ebenfalls akustisch bemerkt. Daß Gegenstände nach ihrer Größe unterschieden werden, geht unter anderem aus folgendem Versuch hervor. Eine zahme Fledermaus kroch allen ihr vorgehaltenen, etwa mehl-

wurmgroßen Objekten nach, darunter auch einem mit der Schmalseite ihr zugekehrten Münzstück. Sobald man ihr die Breitseite darbot, stoppte sie und wandte sich ab.

Die maximale Distanz, in der Gegenstände wahrgenommen werden können, dürfte nicht weit über  $\frac{1}{2}$  bis 1 m hinausgehen, ja diesen Betrag vielleicht kaum erreichen. Systematische Versuche zur Prüfung dieser Frage stehen noch aus, doch haben wir nie zu-

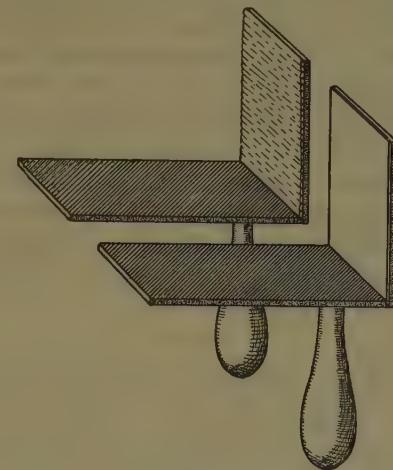


Abb. 6. Landungsbrettchen zur Differenzdressur Rippensamt—Glas.

verlässige Ausweichreaktionen in größerer Entfernung gesehen. Man darf sich dabei nicht durch das Verhalten der Fledermäuse in *bekannter* Umgebung täuschen lassen, welche die räumlichen Verhältnisse bereits aus Erfahrung kennen. Vielleicht ist die geringe Reichweite des einzelnen Ticklautes mit ein Grund dafür, daß im Fluge fortlaufend eine so große Zahl von Ticklauten produziert wird (nach unseren Erfahrungen beim Flug im freien Raum etwa 12–16, nach GALAMBOS und GRIFFIN sogar 20–30 pro Sekunde).

Läßt man Fledermäuse in einem ihnen *unbekannten* Raum fliegen, so halten sie sich meist dicht an Wände und Decke. Sie tasten gewissermaßen mit dem Ratterlaut den Raum und die darin befindlichen Objekte ab und zeigen sich dabei Meister in der schnellen Erfassung der räumlichen Verhältnisse. Das geht z. B. daraus hervor, daß sie schon nach wenigen Rundflügen einen bestimmten Landeplatz zielsicher zurückzufinden wissen. Diese und ähnliche Tatsachen sind ja allen Fledermausbeobachtern geläufig. Die Tiere wissen sich aus Schalleindrücken in engster Verbindung mit den propriozeptiv wahrgenommenen Bewegungen des eigenen Körpers und einem hervorragenden Gedächtnis für die erkannten räumlichen Beziehungen rasch eine ausreichende Kenntnis ihrer jeweiligen Umgebung zu verschaffen, in der sie sich nun ohne Mühe zurechtfinden.

Auch an eingewohnten Tieren zeigt sich diese gute Orientierungsfähigkeit. Bei Fütterung an einer bestimmten Stelle bildet sich z. B. sofort eine Ortsdressur aus. In einem Fall fütterten wir eine *Myotis emarginata*

<sup>1</sup> G. W. PIERCE und D. R. GRIFFIN, J. Mammal. 19, 454–455 (1938).

<sup>2</sup> K. SGONINA, Zool. Anz. 109, 325–327 (1935).

<sup>3</sup> A. REDTEL, Z. wiss. Zool. 23, 254–288 (1873).

tus von der hochgehaltenen Faust. Nachdem sie sich drei- bis viermal von dort einen Mehlwurm geholt hatte, ließen wir den Arm sinken. Das heranfliegende Tier aber suchte wiederum an der alten Stelle im (jetzt leeren) Raum. Es hatte sich wohl nach den benachbarten Wänden und Möbeln orientiert.

Erstaunlich ist die Fähigkeit der Fledermäuse, sich in den ausgedehnten unterirdischen Stollensystemen der limburgischen Mergelgruben zurechtzufinden. Das Schwergewicht dürfte hier auf die propriozeptive Wahrnehmung der Körperbewegungen fallen, da die glatten Stollenwände wenig Anhaltspunkte zur Orientierung bieten. Völlig rätselhaft aber ist die sinnesphysiologische Grundlage der Fernorientierung, d.h. der Heimfindeleistungen bei Verfrachtung über Entfernung bis zu 100 km und mehr<sup>1,2,3</sup>. Es ergeben sich hier ähnliche Probleme wie bei den Vögeln<sup>4</sup>, nur sind die Leistungen bei den Fledermäusen insofern noch merkwürdiger, als bei ihnen der weitreichende Gesichtssinn fehlt.

#### Summary

SPALLANZANI discovered in 1793 that blinded bats during their flight avoid obstacles as well as normal ones. The question arose what sense organ guided the animals. Contrary to a generally accepted view, recent investigations have shown that the sense of touch plays no part at all in this connection. Obstacle perception is a function of the ear and is due to the fact that bats emit supersonic cries which are reflected from the obstacles ahead of them ("echolocation"). Plugging the ears or shutting the mouth cause severe disturbances. Each

supersonic cry has a frequency of about 50 000 vib/sec and an average duration of 2 msec. In a preliminary test it was shown that bats can hear such high notes. The cries are usually emitted in series at a rhythm varying from about 4 up to 170 per second. When approaching an obstacle, the number of cries rises temporarily to double or threefold, for example from 20-30 to 50-60 per second. Just before landing the acceleration is still stronger, and the maximum figure given above may be reached. To the human ear each supersonic cry is audible as a faint click, which may be caused by the abrupt beginning or ending of the cry. The repeated clicks form a rattling sound or buzz. This rattling sound is not only produced during flight, but also when a bat crawls about or prepares to fly off. In these cases too the animals show object perception at a certain distance, respectively they get information about an unobstructed path for flying away. In some species the normal faint clicks are temporarily replaced by clicks of much greater intensity.

The part played by the senses of touch, smell, sight, and hearing in the life of bats is briefly discussed. Since their eyesight is very poor, bats get practically all information about their surroundings by means of echolocation. Minute structures down to threads of 1 mm diameter are detected and located. Discrimination between smooth and rugged surfaces and between objects of different sizes could be shown. The maximum distance at which objects are perceived seems to be less than 50 cm. This might partly explain the frequent repetition of cries during flight in unobstructed space (about 20 cries each second). When brought into a strange room bats fly at first at short range along walls and furniture, using their rattle sound beam to make them audible. As a result of the proprioceptively registered body movements and an excellent place memory the whole situation is soon present in the bat's mind. Successfull homing is recorded after transportation of banded bats over 100 km and more. It seems hardly possible to explain this latter fact on the basis of the known senses only.

<sup>1</sup> L. BELS, Natuurhist. Maandblad 29, 98-101 (1940).  
<sup>2</sup> M. EISENTRAUT, Zool. Anz. 144, 20-32 (1943).  
<sup>3</sup> D. R. GRIFFIN, J. Mammal. 26, 15-23 (1945).  
<sup>4</sup> S. DIJKGRAAF, Zum Problem der Fernorientierung bei Vögeln, Österr. Zool. Z. (im Druck).

## DISPUTANDA

### A propos du rapport entre race et cancer

Je viens de lire l'article de M. PITTARD<sup>1</sup> sur le rapport entre le cancer et la race. Je me permets de faire quelques prudentes remarques concernant la distribution du cancer en Italie, que l'auteur cite à l'appui de ses assertions sur le rapport bien étroit entre la maladie et la race. Le fait qu'en Italie, la morbidité est plus élevée au Nord qu'au Sud est tout à fait vrai: la fig. 1 de mon livre récent («Il Cancro», Casa Editrice Ambrosiana, 1946), dérivée des statistiques officielles, le démontre très bien. Mais il me semble plutôt hasardé d'y voir l'effet exclusif de la distribution raciale. En Italie, comme en France, il y a bien des éléments de la race nordique, dans le Nord comme dans le Sud (les Normands ont bien laissé des gènes héréditaires!); et race alpine et race méditerranéenne ne sont pas si nettement séparées, au point de vue géographique, comme semble l'admettre M. PITTARD dans son brillant article. De plus, il y a des mélanges bien compliquées avec des races diverses: la race dinarique, l'orientale,

etc. Or, le cancer est plus fréquent au nord de la ligne Ostia—Ancona: c'est juste; mais avec des irrégularités qui sont bien difficiles à rapporter à la distribution raciale, qui d'ailleurs est mal définie dans notre pays, sujet à tant d'invasions et de bouleversements historiques. Ainsi, par exemple, la région plus frappée c'est la Toscane, qui dépasse la Lombardie et le Piémont avec éléments raciaux nordiques et alpins en prévalence.

Les auteurs italiens comme FICHERA<sup>1</sup>, TIZZANO<sup>2</sup>, etc. ont bien remarqué ces particularités; ils les expliquent en partie comme une apparence statistique: dans certaines régions, comme justement la Toscane et, en général, le Centre-Nord, l'organisation sanitaire est plus parfaite et le nombre des tumeurs malignes dépistées est, par conséquent, plus grand et rentre plus largement dans les statistiques. La Toscane, la Lombardie, l'Emilie ont, même dans les petites villes, des hôpitaux modestes, mais bien organisés, avec d'excellents chirurgiens, tandis que dans le Sud, seulement les villes les plus grandes ont un outillage médical bien

<sup>1</sup> Tumori 13, 227 (1927).

<sup>2</sup> Studium 28, no. 8 (1938), Difesa sociale 17, no. 4

développé. C'est donc naturel que, dans certaines régions, bien des cas échappent à la statistique. C'est pour la même raison, bien plus accentuée, qu'on a cru à la rareté du cancer dans certains pays à civilisation inférieure. TIZZANO a remarqué aussi que la mortalité par cancer augmente, dans chaque commune, avec le nombre des habitants; ainsi les petites communes de moins de 2000 habitants ont une mortalité de 81,5 (pour 100 000), les communes de plus de 100 000 habitants ont une mortalité de 115,3; avec réserve, pourrait-on voir ici même le simple effet de la différente perfection des services sanitaires dans les villages et dans les villes. Il ne faut pas oublier non plus que le Nord de l'Italie est beaucoup plus industrialisé, et cela peut bien comporter une concentration plus grande de stimulations cancérogènes.

Certains auteurs anglo-saxons sont enclins à admettre que la morbidité cancéreuse globale est — exception faite des différences d'exposition aux stimulations connues et inconnues — assez constante dans l'espèce humaine; seulement la fréquence relative avec laquelle les divers organes sont frappés, varierait dans les diverses régions et populations. Le facteur strictement racial est mal défini, on ne peut pas le nier, puisqu'il y a certainement des facteurs génétiques (comme dans les cancers mieux étudiés des animaux: cancer mammaire de la souris, leucémies de la souris et du rat, etc.); mais il me semble que ces facteurs ne peuvent pas être régulièrement associés aux caractères des races humaines selon les anthropologues; c'est-à-dire que des souches cancérogènes pourraient être présentes dans des races différentes, qui ne sont jamais, aujourd'hui, des races pures. La manifestation phénotypique du cancer peut, d'ailleurs, se réaliser ou non, selon le degré d'exposition aux stimulations exogènes ou endogènes et selon la durée de cette action. Il ne faut pas oublier que la vie en commun de deux races ne signifie pas *l'égalité d'habitudes et d'exposition aux agents irritatifs*. (Cela vaut pour les Nègres et les Blancs cohabitant en Amérique); et que,

par exemple, pour le cancer du sein de la femme, l'habitude de l'allaitement des enfants peut avoir une certaine importance préventive (il y a les expériences de BAGG, démontrant que, dans la souris, la glande mammaire non drainée par l'allaitement présente une plus haute incidence du cancer). Et puis, il y a la question de la durée de la vie, qui, en se prolongeant chez les populations et chez les races plus civilisées comporte évidemment une augmentation de la mortalité par les maladies liées, comme le cancer, à une longue période d'induction et frappant, par conséquent, les âges plus avancés. Pour de satisfaisantes comparaisons il faudrait calculer les valeurs corrigées de la mortalité cancéreuse, comme l'a fait TIZZANO pour les régions italiennes, c'est-à-dire les valeurs rapportées à la composition de la population selon les âges représentés. Mais ce n'est pas une discussion sur tous les arguments traités par M. PITTARD que j'ai voulu entreprendre ici: ces arguments doivent, en tous cas, nous pousser à l'étude de la question, qui est certainement intéressante.

Je voudrais enfin réfuter les mots de VERNEUIL cités par M. PITTARD, selon lesquels «le cancer est la honte de la science»; il faut ne pas méconnaître les brillants résultats de la cancérologie expérimentale de ces dernières trente années, qui ont montré une quantité de facteurs cancérogènes et beaucoup éclairci le problème pathogénique qui est surtout un problème de biologie cellulaire. Il paraît qu'un auteur américain<sup>1</sup> a bien réussi à démontrer la cancérisation de la cellule *in vitro*, ce qui représenterait un succès vraiment éclatant. Il ne faut pas méconnaître non plus les progrès de la thérapie: le cancer de l'utérus (mentionné par M. PITTARD), si redouté jusqu'ici, peut être guéri par le traitement radiochirurgical (*au premier stade*) dans le 50—60% des cas). Je dirais plutôt que le cancer est la pierre de touche de l'habileté et de la patience des savants.

P. RONDONI

<sup>1</sup> EARLE, J. nat. Cancer Inst. 4, 165 (1943); EARLE et NETTLESHIP, *ibid.* 213.

## Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen Comunicazioni preliminari - Preliminary reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Per le comunicazioni preliminari è responsabile solo l'autore. — The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Der Vitaminbedarf des amerikanischen Reismehlkäfers *Tribolium confusum* Duval

#### 5. Mitteilung<sup>1</sup>

#### Wirksamkeit synthetischer Pteroylglutaminsäure (Folsäure)

Vor einiger Zeit wurde gezeigt, daß einer von zwei für *Tribolium*larven unentbehrlichen Faktoren durch ein amorphes Folsäurekonzentrat von WILLIAMS (potency 4000) ersetzt werden kann<sup>2</sup>. Damit wurde wahrscheinlich gemacht, aber nicht bewiesen, daß der unbekannte Faktor mit Folsäure identisch ist. Es sind in letzter Zeit verschiedene Stoffe in reiner Form isoliert worden,

<sup>1</sup> 4. Mitteilung vgl. H. ROSENTHAL, C. A. GROB, Z. Vitaminforsch. 17, 27 (1946).

<sup>2</sup> C. A. GROB, T. REICHSTEIN, H. ROSENTHAL, Exper. 1, 275 (1945).

welche bei verschiedenen Organismen «Folsäurewirkung» entfalten: der Leber-*Lactobacillus-casei*-Faktor von STOKSTAD<sup>1</sup> (= Pteroylglutaminsäure<sup>2</sup>), welcher mit dem ebenfalls aus Leber isolierten Vitamin B<sub>c</sub> von PFIFFNER<sup>3</sup> identisch ist; der Hefe-*Lactobacillus-casei*-Faktor von STOKSTAD<sup>1</sup>; der Fermentation-*Lactobacillus-casei*-Faktor von HUTCHINGS<sup>4</sup>; das Vitamin B<sub>c</sub>-Kon-

<sup>1</sup> E. L. R. STOKSTAD, J. biol. Chem. 149, 573 (1943).

<sup>2</sup> R. B. ANGIER, J. H. BOOTHE, B. L. HUTCHINGS, J. H. MOWAT, J. SEMB, E. L. R. STOKSTAD, Y. SUBBAROW, C. W. WALLER, B. COSULICH, M. J. HULTQUIST, E. KUH, E. H. NORTHEY, D. R. SEEGER, J. P. SICKELS, J. M. SMITH, Science 102, 227 (1945); *ibid.* 103, 667 (1946).

<sup>3</sup> J. J. PFIFFNER, S. B. BINKLEY, E. S. BLOOM, R. A. BROWN, O. D. BIRD, A. D. EMMETT, A. G. HOGAN, B. L. O'DELL, Science 97, 404 (1943).

<sup>4</sup> B. L. HUTCHINGS, E. L. R. STOKSTAD, N. BOHONOS, N. H. SLOBODKIN, Science 99, 371 (1944).

Versuchs-Nr.	Diät	Eingesetzte Tiere	Ergebnis nach						Tote	Bewertung		
			18 Tagen		22 Tagen		28 Tagen					
			L	P+K=V	L	P+K=V	L	P+K=V				
1	MD+15 mg FU <sub>2</sub> . . . . .	5 5	5 3	0 0 0 0 0 0	5 3	0 0 0 0 0 0	5 3	0 0 0 0 0 0	0 2	—		
2	MD+15 mg FU <sub>2</sub> . . . . . +0,1 γ Fol. synth. . . . .	5 5	4 5	0 0 0 0 0 0	2 3	2 0 2 2 0 2	— 1	2 2 4 2 2 4	1 0	±		
3	MD+15 mg FU <sub>2</sub> . . . . . +0,2 γ Fol. synth. . . . .	5 5	5 5	0 0 0 0 0 0	4 4	1 0 1 4 0 4	— —	4 1 5 1 4 5	0 0	+		
4	MD+15 mg FU <sub>2</sub> . . . . . +0,5 γ Fol. synth. . . . .	5 5	5 5	0 0 0 0 0 0	5 5	0 0 0 0 0 0	— —	5 0 5 5 0 5	0 0	+		
5	MD+15 mg FU <sub>2</sub> . . . . . +0,5 γ Fol. synth. . . . .	5 5	5 4	0 0 0 0 0 0	4 3	1 0 1 1 0 1	— 2	4 1 5 1 1 2	0 1	+		

jugat von PFIFFNER<sup>1</sup> (= Pteroylheptaglutaminsäure<sup>2</sup>). Durch das Entgegenkommen von Herrn Dr. E. L. R. STOKSTAD, New York, waren wir in der Lage, die Wirksamkeit des unter 1. genannten reinen, synthetischen Präparates<sup>3</sup> zu prüfen. Wie sich aus dem unten angegebenen Protokoll ergibt, war der Stoff in Mengen von 0,2 γ pro Gramm Diät voll wirksam. Auch ein von Herrn Dr. J. J. PFIFFNER, Detroit, freundlichst zur Verfügung gestelltes Präparat von kristallisiertem, natürlichem Vitamin B<sub>c</sub> aus Leber erwies sich als wirksam, jedoch konnte wegen einer Versuchsstörung die minimal benötigte Menge noch nicht einwandfrei ermittelt werden. Vor kurzem ist von FRAENKEL und BLEWETT<sup>4</sup> bestätigt worden, daß *Tribolium*larven Folsäure benötigen; sie fanden, daß dies auch für andere Insekten zutrifft.

Anordnung der Versuche und Diät wie früher<sup>5, 6</sup> angegeben.

L = Larven, P = Puppen, K = Imagines, V = verpuppt = P+K. MD = Mangeldiät, FU<sub>2</sub> = unlöslicher Hefester. Bereitung vgl. <sup>6</sup>. Fol. synth. = synthetische Pteroylglutaminsäure der Lederle Laboratories Inc., Pearl Harbour, New York.

Wir danken Herrn Prof. Dr. T. REICHSTEIN für die Anregung zu dieser Arbeit. C. A. GROB dankt der Haco-Gesellschaft AG., Gümligen, TH. BRUNNER der Stiftung für biologisch-medizinische Stipendien für ihre Unterstützung.

C. A. GROB und TH. BRUNNER

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel, den 26. September 1946.

<sup>1</sup> J. J. PFIFFNER, D. G. CALKINS, B. L. O'DELL, E. S. BLOOM, R. A. BROWN, C. J. CAMPBELL, O. D. BIRD, Science 102, 228 (1945).

<sup>2</sup> Mündliche Mitteilung von PFIFFNER an der «Conference on Folic Acid at the New York Academy of Sciences, Section of Biology», 29. Mai 1946.

<sup>3</sup> R. B. ANGIER, J. H. BOOTHE, B. L. HUTCHINGS, J. H. MOWAT, J. SEMB, E. L. R. STOKSTAD, Y. SUBBAROW, C. W. WALLER, B. COULICH, M. J. HULTQUIST, E. KUH, E. H. NORTHEY, D. R. SEAGER, J. P. SICKELS, J. M. SMITH, Science 102, 227 (1945); *ibid.* 103, 667 (1946).

<sup>4</sup> G. FRAENKEL, M. BLEWETT, Nature 157, 697 (1946).

<sup>5</sup> C. A. GROB, T. REICHSTEIN, H. ROSENTHAL, Exper. 1, 275 (1945).

<sup>6</sup> H. ROSENTHAL, T. REICHSTEIN, Z. Vitaminforsch. 15, 341 (1945).

### Summary

One component of the group of vitamines required for the normal development of the larvæ of *Tribolium confusum* can be fully replaced by synthetic pteroyl glutamic acid (folic acid) at a level of 0,2 γ per gram of diet. At least one further unknown factor contained in yeast is necessary.

### Seedswinning of *Scilla sibirica*, especially of Spring Beauty

During the past four years comparative experiments have been made with regard to the seedsproduction of common *Scilla sibirica* and the bigger variety derived from it: Spring Beauty.

In Spring Beauty the number of chromosomes (for common *Scilla sibirica* amounting to 12 (2 × 6) has increased to 18 (3 × 6).

As a result Spring Beauty is characterized by a good deal of selfsterility.

Its own pollen brought on the stigmas of Spring Beauty flowers produces no or nearly no seeds.

By increasing the number of chromosomes from 2 × 6 to 3 × 6, that is changing from diploid to triploid, the bulbs have reached such a size that they have grown suitable for artificial vegetative multiplication:

(1) Cutting (in the bottom of the bulb 2 or 3 incisions are made, crossing each other in the center).

(2) Holing (with a curved knife the bulbdiscus is cut away for the bigger part).

In both cases the new buds will grow on the woundedges.

Spring Beauty has been born out of one seed. It is one seedling, one individual. Consequently each bulb or plant has the value of a clone.

The plants leave behind no seedgrowth. So there is no objection to giving Spring Beauty a place in bulbcentres, in good soil.

Here it is curious to state the relation between the increase of the number of chromosomes, the bad seeds-production, the size of the bulbs and as a result the suitability for cutting or holing; likewise the raising in very good bulbsoil.

Common *Scilla sibirica* is generated by seeds. Nearly every plant has come forth from a seed. Therefore it is here a question of descendants and not of clones.

Common *Scilla sibirica* produces seeds abundantly. By planting *Scilla sibirica* alternately with Spring Beauty one may favour hybridizing and by doing so harvest seeds of Spring Beauty.

Very soon I intend to publish a more extensive study on this subject.

W. E. DE MOL

Amsterdam, october 9, 1946.

### Résumé

Des expérimentations comparatives ont été faites concernant le rendement des graines de *Scilla sibirica* commune et de la variété plus grande, née d'elle, *Spring Beauty*.

Chez Spring Beauty le nombre des chromosomes, montant pour la *Scilla sibirica* commune à 12 ( $2 \times 6$ ) s'est accru jusqu'à 18 ( $3 \times 6$ ). Par conséquent Spring Beauty se caractérise à un haut degré par stérilité personnelle.

Les bulbes ont atteint une telle dimension, qu'elles sont devenues bonnes à la multiplication végétative artificielle (couper, creuser).

*Scilla sibirica* commune se multiplie par des graines. En la plantant alternativement avec Spring Beauty, on peut favoriser la pollinisation réciproque et ainsi récolter des graines de Spring Beauty.

### Sur la spécificité des principes extraits de la région neuro-glandulaire de l'ascidie *Ciona intestinalis*

Dans sa thèse intitulée « Recherches sur le sang et les organes neuraux des Tuniciers », J. M. PÉRÈS<sup>1</sup> observe qu'un extrait total de glandes et de ganglions de *Ciona*, préparé selon la technique décrite par nous<sup>2</sup>, présente une action ocytique mise en évidence sur l'utérus de rate ou de lapine (suivant la technique de PENAU, BLANCHARD et SIMONNET<sup>3</sup>). Cette action s'observe aussi, dit-il, lorsqu'on utilise des extraits d'ovaires ou de branchies préparés selon la même technique. L'auteur en conclut à l'ubiquité de la substance ocytique dans l'organisme des Ascidiés. Cette substance serait une substance voisine de l'histamine, sinon l'histamine elle-même.

Il est fâcheux que l'auteur n'ait apparemment pas lu notre mémoire détaillé et ne cite qu'une note préliminaire sans tracés ni discussion approfondie<sup>4</sup> et nous attribue à la légère des opinions que nous n'avons jamais défendues.

Dans notre travail *in extenso* paru en 1935, nous avons longuement considéré la question de la présence d'histamine dans l'extrait utilisé par nous, et nous avons conclu à sa présence. Par une technique beaucoup plus fouillée que celle utilisée par M. PÉRÈS, nous avons cependant aussi mis en évidence un principe ocytique différent de l'histamine. Nous ne trouvons rien dans la thèse de M. PÉRÈS qui puisse infirmer cette conclusion.

Les connaissances sur la présence, l'identification et le dosage des substances histaminiques ont fait de grands progrès depuis nos travaux et, sans doute, pourrait-on réétudier à l'heure actuelle la question de plus près, mais nous ne voyons rien de pareil dans le mémoire de M. PÉRÈS, qui ne change rien à la conclusion émise par nous, à savoir la présence à la fois d'histamine et d'un principe ocytique différent, dans les extraits de l'ensemble du ganglion et de la glande neurale.

Remarquons d'ailleurs que nous avons aussi mis en évidence une action mélanophorodilatatrice que M. PÉRÈS confirme dans une note préliminaire<sup>1</sup> et qu'il tend à attribuer à un organe nouveau découvert par lui, la glande asymétrique. Dans sa thèse, M. PÉRÈS paraît avoir changé d'opinion puisqu'il écrit: « Les propriétés ocytique et mélanophorodilatatrice de ces extraits de complexe neuro-glandulaire ne sont nullement caractéristiques et existent également dans les extraits de tissus d'autres régions du corps de la *Ciona*. » C'est la seule allusion que l'on trouve dans la thèse de M. PÉRÈS à une action mélanophorodilatatrice et rien dans l'exposé des faits n'indique quels extraits de branchies ou d'ovaires de *Ciona* dilatent les chromatophores de la grenouille, ce que l'auteur a observé, dans sa note préliminaire, avec l'extrait du complexe neuro-glandulaire. Rappelons que ni l'histamine ni les substances histaminoïdes ne sont dilatrices des mélanophores. Il reste donc à démontrer, nous semble-t-il, que les régions du corps autres que la région neuroglandulaire possèdent un principe ocytique, dans le sens que nous avons précisé, et un principe mélanophorodilatateur.

Notons pour terminer que, dans les conclusions très prudentes de notre note et de notre mémoire, nous nous sommes gardés de dépasser la portée des faits et, en particulier, que nous n'avons jamais affirmé comme le dit M. PÉRÈS dans sa note préliminaire « que la glande neurale ou le ganglion qui l'avoisine, est le siège d'une sécrétion ».

Z. M. BACQ et M. FLORKIN

Laboratoires de Biochimie et de Physiologie animale de l'Université de Liège, le 25 septembre 1946.

### Summary

Despite controversial evidence, the authors still believe in the presence of specific substances (ocytocic and dilator of frog's melanophores) in the neuroglandular region of the ascidian *Ciona intestinalis*.

<sup>1</sup> M. PÉRÈS, Note préliminaire sur un organe nouveau de *Ciona intestinalis* L., Bull. Inst. Océanogr. no 828 (1942).

### Biologie et thermodynamique des phénomènes irréversibles

La thermodynamique classique envisage des systèmes en équilibre et les formules obtenues ne peuvent être employées quantitativement que dans ces conditions. Dans le cas des phénomènes irréversibles, la thermodynamique classique conduit à des inégalités dont l'emploi est restreint. De plus, la thermodynamique classique s'applique à des systèmes fermés n'échangeant avec l'extérieur aucune matière. L'organisme vivant est cependant essentiellement un système non à l'équilibre, comportant un grand nombre de causes d'irréversibilité. C'est également un système ouvert échangeant constamment de la matière avec le monde extérieur.

<sup>1</sup> PÉRÈS, Ann. Inst. Océanogr. 21, 229 à 359 (1943).

<sup>2</sup> Z. M. BACQ et M. FLORKIN, Arch. Int. Physiol. 40, 422 (1935).

<sup>3</sup> PENAU, BLANCHARD et SIMONNET, L'Hyppophyse, Paris, Presse Univ. 1929.

<sup>4</sup> Z. M. BACQ et M. FLORKIN, C. r. Soc. Biol. 118, 814 (1935).

Différents auteurs<sup>1-3</sup> ont déjà attiré l'attention sur ces remarques et ont présenté des modèles simplifiés d'organisation dont on peut s'inspirer pour traiter quantitativement ce genre de problème.

Le développement récent de la thermodynamique des phénomènes irréversibles permet d'aborder le problème en tenant compte de ces remarques<sup>4-11</sup>.

Commençons par énoncer le second principe de la thermodynamique sous une forme suffisamment générale. Désignons par  $d_e S$  l'apport d'entropie venant de l'extérieur pendant le temps  $dt$  et par  $d_i S$  la production d'entropie au sein du système pendant le même temps. Nous pouvons écrire alors pour la variation totale de l'entropie  $S$  contenue dans le système

$$dS = d_e S + d_i S.$$

La production d'entropie  $d_i S$  est liée aux phénomènes irréversibles dont le système est le siège (réactions chimiques, diffusion, transport de chaleur). Le second principe postule que la production d'entropie est positive, en d'autres termes, les phénomènes irréversibles créent de l'entropie et ne peuvent en détruire. Quant à l'apport d'entropie  $d_e S$ , il est lié à l'entrée de chaleur et de matière. Le signe de  $d_e S$  est variable et dépend des échanges. Par conséquent  $dS$  pourra être plus grand ou plus petit que zéro suivant l'importance et le signe de  $d_e S$ .

Il est facile de chiffrer chacun des deux termes  $d_i S$  et  $d_e S$ . Ainsi, par exemple, à une réaction chimique de vitesse  $v$  et d'affinité  $A$ <sup>12</sup> (DE DONDER) correspond une production d'entropie, par unité de temps, qui

s'exprime par  $\frac{Av}{T}$ ,  $T$  étant la température absolue.

S'il y a plusieurs réactions chimiques, la production d'entropie résultante est simplement la somme  $\sum \frac{A_e v_e}{T}$ .

On montre aisément que dans un organisme vivant la production d'entropie liée au métabolisme desmolytique l'emporte de loin sur celle liée aux autres causes d'irréversibilité.

Il est particulièrement intéressant d'appliquer les concepts de production et d'apport d'entropie à des états stationnaires de non équilibre dans lesquels l'accroissement total de l'entropie est nul par suite d'une compensation entre production et apport d'entropie sans

que soit nul l'un de ces deux derniers termes pris isolément. Des systèmes susceptibles de se trouver dans de tels états se rencontrent dans plusieurs domaines de la physico-chimie (cinétique chimique, thermodiffusion, effet Knudsen, etc.). L'intérêt biologique de tels états est d'autant plus grand que l'on peut souvent admettre qu'un organisme vivant (adulte) se trouve précisément dans un état proche de l'état stationnaire.

L'étude purement thermodynamique de systèmes susceptibles de réaliser un état stationnaire a permis d'arriver à quelques conclusions générales (PRIGOGINE<sup>1</sup>) que nous allons énoncer d'abord pour les discuter ensuite du point de vue biologique.

<sup>10</sup> Ces systèmes évoluent en général vers des états stationnaires correspondant à une production minimum d'entropie, compatible avec les conditions imposées au système.

Un exemple très simple est celui ou deux compartiments contenant un gaz et séparés par une paroi percée d'un trou sont portés à des températures différentes (effet Knudsen). La production d'entropie résulte ici d'un transport de matière et de chaleur d'une phase à l'autre.

A l'instant initial les pressions sont les mêmes dans les deux compartiments, dans l'état stationnaire elles sont différentes. On démontre aisément que la répartition de matière à l'état stationnaire est celle qui donne à la production d'entropie sa valeur minimum compatible avec les différences de température imposées.

<sup>20</sup> Au cours de l'évolution du système vers son état stationnaire l'entropie contenue dans le système peut diminuer.

Ainsi dans l'effet Knudsen, l'entropie de l'état initial est supérieure à celle de l'état stationnaire. De manière générale, lorsque la production minimum d'entropie caractérisant l'état stationnaire final, ne peut être atteinte qu'en augmentant l'hétérogénéité du système, celui-ci évolue spontanément vers des états à entropie plus petite.

<sup>30</sup> Les états stationnaires à production d'entropie minimum sont généralement stables, c'est-à-dire, que la modification d'une des variables caractérisant cet état entraîne en général au sein du système une transformation qui, si elle se produisait seule, amènerait une modification en sens contraire de cette variable.

En d'autres termes le principe de modération de LE CHATELIER-BRAUN n'est pas seulement applicable aux états d'équilibre stables, mais il s'étend encore aux systèmes siège de phénomènes irréversibles, à condition que ces systèmes soient dans un état stationnaire à production minimum d'entropie.

Ces conclusions mettent tout d'abord en évidence l'évolution des systèmes siège de phénomènes irréversibles, vers des états à production d'entropie minimum ou ce qui revient approximativement au même, pour les êtres vivants, vers des états à métabolisme minimum.

Examions de ce point de vue quelques données biologiques.

L'évolution phylogénétique dans un phylum déterminé n'est pas susceptible d'une étude métabolique expérimentale. Nous savons toutefois qu'elle s'est manifestée d'une façon générale par accroissement de taille. En tenant compte du métabolisme comparé des animaux actuellement vivants<sup>13</sup> et suffisamment voisins pour impliquer une similitude de fonctionnement, on remarque que par unité de poids, l'intensité du métabolisme

<sup>1</sup> I. PRIGOGINE, Etude thermodynamique des phénomènes irréversibles, Liège Desoer (sous presse).

<sup>2</sup> R. LAMBERT et G. TESSIER, Ann. Phys. Physicochimie biol. 2, 212 (1927).

<sup>1</sup> L. v. BERTALANFFY, Naturw. 28, 521 (1941).

<sup>2</sup> H. F. BLUM, The American Naturalist 69, 354 (1935).

<sup>3</sup> J. M. REINER et S. SPIEGELMAN, J. Phys. Chem. 49, 81 (1945).

<sup>4</sup> Depuis un certain nombre d'années déjà, l'école thermodynamique de Bruxelles, sous l'impulsion de son fondateur TH. DE DONDER, s'est consacrée à l'étude systématique des phénomènes irréversibles et spécialement des phénomènes chimiques irréversibles. Principales publications de l'école de Bruxelles: <sup>5-8</sup>.

Parmi les contributions les plus importantes apportées par d'autres chercheurs, il faut citer spécialement J. F. VERSCHAFFELT<sup>8</sup>, J. MEIXNER<sup>9</sup>, C. ECKART<sup>10</sup>, L. ONSAGER<sup>11</sup>.

<sup>5</sup> TH. DE DONDER, L'Affinité (Réd. Nouvelle par P. VAN RYSEL-BERGHE), Gauthier-Villars, Paris 1936.

<sup>6</sup> I. PRIGOGINE et R. DEFAY, Thermodynamique chimique conformément aux méthodes de GIBBS et DE DONDER. 3 tomes (le 3me sous presse), Desoer, Liège 1944-1946.

<sup>7</sup> I. PRIGOGINE, Etude thermodynamique des phénomènes irréversibles, Liège Desoer (sous presse).

<sup>8</sup> J. F. VERSCHAFFELT, Bull. Acad. roy. Belgique (classe des Sciences) (5) 28, 490 (1942).

<sup>9</sup> J. MEIXNER, Z. phys. Chem. B. 53, 235 (1943).

<sup>10</sup> C. ECKART, Phys. Rev. 58, 919 et 924 (1940).

<sup>11</sup> L. ONSAGER, Phys. Rev. 35, 405 (1930); 36, 2265 (1931).

<sup>12</sup> L'affinité  $A$  s'exprime p. ex. à l'aide des potentiels chimiques de GIBBS  $\mu_\gamma$  et des coefficients stoechiométriques  $v_\gamma$  par la relation simple  $A = - \sum v_\gamma \mu_\gamma$ .

bolisme, et d'après ce que nous avons dit la principale production d'entropie, tend à diminuer au cours de l'accroissement de taille. Ceci correspond bien à la première remarque que nous faisions au sujet des systèmes physico-chimiques tendant vers un état stationnaire à production d'entropie minimum.

Les données expérimentales les plus précises que nous possédions actuellement ont été obtenues par le professeur KOCH<sup>1</sup> qui est arrivé de façon indépendante à des résultats identiques aux nôtres sur certains points. De ses travaux actuellement encore en cours, il résulte que d'une façon générale les animaux qui effectuent des *migrations* tendent à se placer dans des conditions de métabolisme minimum.

*L'évolution biochimique* des bactéries, qui se traduit chez les bactéries parasites par des pertes de pouvoir de synthèse<sup>2</sup> correspond également à l'économie d'une série de réactions chimiques. En général les exigences qui en résultent, par rapport à l'habitat, sont simultanées à un rendement de croissance supérieure. C'est ce que l'on peut constater en comparant les autotrophes (chimiotrophes) peu exigeants, à grandes possibilités de synthèse et vraisemblablement primitifs, avec les hétérotrophes à grandes exigences, mais à grand rendement métabolique. On a là une double évolution vers une économie entropique.

Le caractère adaptatif très général des organismes qui se manifeste dans la forme autant que dans les mécanismes physiologiques<sup>3</sup> peut être considéré comme une tendance de la matière vivante à effectuer un travail maximum avec une dépense de matériel minimum<sup>4</sup>. Cette économie se manifeste finalement par une économie métabolique.

Examinons de plus près la seconde conclusion thermodynamique signalée plus haut. *Celle-ci subordonne les possibilités de diminution d'entropie d'un système siège de phénomènes irréversibles à la tendance vers la réalisation d'états à production d'entropie minimum.* Du point de vue biologique cela impliquerait que l'acquisition de structures plus complexes, d'une organisation plus perfectionnée (donc de diminution d'entropie du système) serait subordonnée à la diminution de la production d'entropie, donc à une économie métabolique par unité de poids de l'organisme. Nous sommes ainsi conduits à suggérer une interprétation physico-chimique de la conception lamarchienne de l'évolution. LAMARCK considérait l'évolution des êtres vivants comme étant essentiellement la conséquence d'une *tendance intrinsèque* de la matière vivante vers la «complication». Ici cette tendance résulte de la modification de la production d'entropie, c'est-à-dire en somme de l'évolution du métabolisme. Cette dernière elle-même apparaît comme une conséquence des lois thermodynamiques générales régissant le comportement des systèmes siège de phénomènes irréversibles.

I. PRIGOGINE et J. M. WIAME

Faculté des Sciences, Université de Bruxelles, le 30 août 1946.

#### Summary

The thermodynamic study of systems in which stationary (non equilibrium) states were possible, led

<sup>1</sup> H. J. KOCH, Communication personnelle, en cours de publication.

<sup>2</sup> A LWOFF, L'évolution physiologique, Hermann, Paris 1943.

<sup>3</sup> L. CUENOT, Invention et finalité en biologie, Flammarion, Paris 1941.

<sup>4</sup> C. JEENER, Recueil de l'Institut zoologique Torley-Rousseau 3, 121 (1931).

one of us (I. P.) to a number of general conclusions. In the present paper these conclusions are summarized and briefly discussed from a biological standpoint. It appears that the evolution of such systems is towards states with the least production of entropy (per mass unit) compatible with the conditions imposed. In the case of living matter this corresponds approximately to states of minimum metabolism. During this evolution the entropy contained in the system may decrease whilst the heterogeneity increases. But this increase in heterogeneity can only take place when there is a decrease in the entropy production, that is an evolution of the metabolism. We are thus led to suggest a physico-chemical interpretation of Lamarchism. Finally we call attention to the fact that the moderation principle of LE CHATELIER-BRAUN is not limited to equilibrium states.

#### Influences de la tubocurarine sur la régulation proprioceptive de la pression artérielle

Le curare est une préparation extraite de plantes toxiques et utilisée depuis des temps immémoriaux par les indigènes de l'Amérique du Sud pour enduire les pointes des flèches destinées à frapper, paralyser et capturer les animaux à la chasse. L'origine exacte du curare resta longtemps inconnue.

CLAUDE BERNARD<sup>1</sup> démontre que le curare provoque une paralysie de la jonction neuromusculaire.

BOEHM<sup>2</sup> isola deux alcaloïdes du curare: la *l*-curarine, une base tertiaire inactive, et la tubocurarine, une base quaternaire amorphe pharmacologiquement très active.

KING<sup>3</sup> parvint à isoler d'un spécimen de curare une base quaternaire cristallisée très active, qu'il dénomma *d*-tubocurarine.

FOLKERS<sup>4</sup> suggéra que le curare provenait du *Chondodendron tomentosum*. Cette hypothèse fut confirmée par WINTERSTEINER et DUTCHER<sup>5</sup> qui isolèrent la *d*-tubocurarine cristallisée de cette plante.

Les travaux de KING, WINTERSTEINER et DUTCHER ont particulièrement favorisé l'étude expérimentale du curare et de son principe actif: la *d*-tubocurarine. Ces travaux sont à la base de l'utilisation de la tubocurarine en médecine, particulièrement en chirurgie et en neurologie.

Nous avons montré dans des publications antérieures<sup>6</sup> que les mécanismes de la régulation proprioceptive de la pression artérielle par l'intermédiaire de la presso-sensibilité réflexogène des zones vasculaires, sont d'une importance fondamentale pour le développement des réactions cardiovasculaires qui permettent à l'organisme de lutter contre le collapsus circulatoire. Nombre de substances pharmacologiques dépriment ou paralyssent ces mécanismes fondamentaux de l'homéostasie de la pression artérielle. Nous avons examiné à ce point de vue l'action pharmacologique de la tubocurarine.

Les expériences ont été effectuées chez le chien anesthésié à la chloralosane. Cet anesthésique général ne

<sup>1</sup> CLAUDE BERNARD, Bull. Gén. Thérap. 69, 23 (1865).

<sup>2</sup> R. BOEHM, Arch. Pharm. 235, 660 (1897).

<sup>3</sup> H. KING, Nature 135, 469 (1935); J. chem. Soc. 1381 (1935).

<sup>4</sup> K. FOLKERS, J. amer. Pharm. A. 27, 689 (1938). — K. FOLKERS et K. UNNA, Arch. int. Pharmacodyn. 61, 370 (1939).

<sup>5</sup> O. WINTERSTEINER et J. D. DUTCHER, Science 97, 467 (1943).

<sup>6</sup> C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT et P. REGNIERS, Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Doin & Cie., Paris 1933.

déprime pas les mécanismes physiologiques de l'homéostasie de la pression artérielle<sup>1</sup>. Les réflexes proprioceptifs de l'homéostasie de la pression artérielle furent déclenchés en modifiant la pression endo-vasculaire au niveau des presso-récepteurs du sinus carotidien. Nous avons utilisé, dans ces expériences, l'Intocostrin<sup>2</sup>, un extrait purifié du curare, qui contient essentiellement de la tubocurarine.

L'ensemble de ces expériences démontre que:

- 1<sup>o</sup> La tubocurarine, administrée en injection intraveineuse lente et à des doses cliniques, ne détermine pas ou une très faible diminution de la pression artérielle générale, alors que la paralysie neuromusculaire est toutefois complète.
- Dans ces mêmes conditions, la tubocurarine ne déprime pas les mécanismes vasomoteurs réflexes de l'homéostasie de la pression artérielle générale. La tubocurarine ne déprime ou ne paralysie donc pas, à ces doses, la conduction synaptique.
- 2<sup>o</sup> La tubocurarine, administrée à des doses cliniques, mais en injection intraveineuse rapide, entraîne une chute, parfois passagère, de la pression artérielle générale et déprime les mécanismes vasomoteurs de l'homéostasie circulatoire. L'éphédrine fait disparaître ces réactions.
- 3<sup>o</sup> La tubocurarine, administrée rapidement en injection intraveineuse à des doses élevées, provoque une chute, parfois profonde, de la pression artérielle générale et une suppression des réflexes vasomoteurs de l'homéostasie circulatoire. Ni l'éphédrine, ni la prostigmine ne font disparaître ces réactions dépressives de la tubocurarine sur la circulation sanguine.
- 4<sup>o</sup> La prostigmine lève l'action paralysante neuromusculaire de la tubocurarine. Cet antagoniste entre la prostigmine et la tubocurarine n'est toutefois pas liée à une intervention de la cholinestérase. C. HEYMANS

Institut J. F. Heymans de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand (Belgique), le 17 septembre 1946.

#### Summary

Experiments performed on dogs show that:

- (1) Slow intravenous injection of a clinical dose of tubocurarine (Intocostrin) does not produce a decrease or only a slight and momentary fall in general arterial blood pressure, although the neuromuscular paralysis is complete. In these conditions, tubocurarine also does not depress the physiological mechanisms of the blood pressure homeostasis. In clinical doses, tubocurarine thus does not block synaptic conduction.
- (2) Rapid intravenous injection of a clinical dose of tubocurarine induces a fall in general blood pressure, which is sometimes momentary, and depresses the mechanisms of blood pressure homeostasis. These influences of tubocurarine are counteracted by ephedrine.
- (3) Rapid intravenous injection of a large amount of tubocurarine, produces a marked fall in blood pressure and a paralysis of the blood pressure homeostasis. These influences are not counteracted by ephedrine or prostigmine.
- (4) Prostigmine counteracts, as already known, the neuromuscular depression induced by tubocurarine. This antagonism is however not related to an influence of tubocurarine on the cholinesterase.

<sup>1</sup> C. HEYMANS et F. BAYLESS, Arch. int. Pharmacodyn. 58, 419 (1937).

<sup>2</sup> Curare, Intocostrin (292 pages), published by E. R. Squibb and Sons, New York 1946 (avec large bibliographie).

#### Antibiotico attivo sui bacilli del tifo

Da circa 18 mesi è stata studiata nel nostro Laboratorio una muffa ad azione antibiotica su germi del tifo. La muffa in questione è stata isolata da frutti del caco dal D.r CALLERIO che ne ha iniziato lo studio saggianando l'attività su germi diversi e sperimentando diversi terreni di coltura.

Vi sono buoni elementi per identificare tale muffa con il *Penicillium expansum*.

Tra i terreni culturali liquidi sperimentati si è trovato più rispondente allo scopo quello di brodo di carote opportunamente integrato con l'aggiunta di sostanze minerali e glucosio.

Con tale terreno la sporificazione è completa al 5.0/6.0 giorno dopo la semina.

Fra i terreni solidi il più confacente è l'agar malto; il ciclo evolutivo è raccorciato avendosi completa sporificazione già al 4.º giorno.

L'optimum di temperatura è a 24°-25° C. La muffa risente molto di variazioni di temperatura e di umidità ambiente, essendo favorita da un'umidità relativamente elevata e da buone condizioni di aerobiosi.

L'attività più alta riscontrata nel filtrato culturale grezzo, con il metodo delle diluizioni, era di 1/640 su germi del tifo. Per le prove di attività su piastre, col metodo indicato da CALLERIO<sup>1</sup>, si hanno valori corrispondenti a circa 1/8-1/10 di quelli ottenuti con il metodo delle diluizioni.

Il  $p_H$  inizialmente scende, nei terreni non tamponati, sintetici tipo Czapek-Dex, a 3,4-4; risale poi lentamente fino alla neutralità al 5.º o 6.º giorno, sale poi fino a 8. Il glucosio parallelamente discende, essendo però sempre largamente presente anche dopo parecchi giorni di coltura. L'attività è massima in corrispondenza della completa sporificazione al 5.0/6.0 giorno di coltura; diminuisce nei giorni successivi fino a scomparire del tutto con l'alcalinizzazione del terreno.

Nei terreni nei quali la crescita è deficiente o la sporificazione manca o è fortemente ritardata la muffa non dà per nulla attività o comunque questa è molto scarsa. Così ad es. su terreno di Raulin Dierks.

Sono stati compiuti tentativi d'incrementare la produzione dell'antibiotico mediante ripetuti passaggi della muffa in presenza di bacilli di tifo. La presenza di questi vivi o morti nel terreno culturale della muffa è senza effetto. Si è anche seguito il seguente procedimento: su piastre di agar fuso si seminava un piccolo numero di spore, si portava in termostato a 24° C per 4 giorni, prelevando quindi per la semina dalle colonie così ottenute. In qualche caso si è potuto con questo procedimento ottenere qualche ceppo lievemente più attivo.

#### Saggi di estrazione e purificazione della sostanza attiva

Un primo procedimento di estrazione del principio attivo è basato sull'adsorbimento diretto del terreno di coltura con carboraffina. L'attività del liquido dopo adsorbimento cade a zero; pochi granelli di polvere di carbone posti su piastra di agar germi danno un esteso alone d'inibizione.

L'eluizione della sostanza attiva dal carbone è molto difficile e riesce solo in parte e con scarso rendimento; possono essere usate a questo scopo miscele di etere + alcool metilico 2%, oppure alcool etilico puro o etere puro.

<sup>1</sup> CALLERIO, Boll. Soc. ital. Biologia sperimentale 20, 487 (agosto 1945).

L'eluizione non riesce con acetone né con acidi diluiti. Una certa concentrazione del principio attivo si può anche ottenere per congelamento del filtrato culturale e disgelo frazionato. La prima frazione ottenuta per disgelo è diverse volte più attiva del liquido di partenza.

I migliori risultati sono però stati ottenuti mediante estrazione con forti volumi di etere a  $p_H$  6-7.

1 volume di filtrato culturale viene estratto per 6 volte, ogni volta con volume di etere = a quello del filtrato eterico.

Si procede poi alla concentrazione dell'estratto mediante distillazione a temperatura non superiore a 45°C — in tal modo si sono ottenuti campioni attivi a 1:10<sup>6</sup> su tifo. Nella concentrazione si ottengono costantemente alla titolazione biologica attività lievemente superiori alle teoriche. Con le successive concentrazioni si ottiene una sostanza gommosa di color rosso mattone e delle frazioni gialle che aderiscono alla parete del recipiente. La purificazione si è ottenuta mediante cromatografia su adsorbenti vari, il più adatto di questi è l'idrossido Al lavato ed essicato. La cromatografia è effettuata sull'estratto eterico opportunamente concentrato; il liquido, con colonne di altezza adatta, filtra incolore, o lievemente colorato in giallo, ed è completamente inattivo.

L'attività è localizzata negli ultimi strati incolori della colonna chromatografica, come si può direttamente constatare portando piccole frazioni essicate della polvere su piastre di agar germi.

L'eluizione della sostanza attiva può essere ottenuta con miscele di etere con il 2% di alcool metilico o etilico. Evaporando questi eluati in presenza di piccoli volumi di acqua si possono ottenere delle sospensioni incolori fortemente attive.

La sostanza attiva presente nei filtrati culturali viene distrutta per riscaldamento a 80°C per 30', i concentrati sospesi in acqua perdono il 50% dell'attività per riscaldamento a 100°C per 15'.

Mediante dialisi attraverso cellofan o pergamena parte della sostanza passa nel dialisato. Una lieve alcalinità è sufficiente a produrre la distruzione della sostanza che resiste invece agli acidi a freddo fino a  $p_H$  1,5-2.

La conservazione dei filtrati culturali a 0°C è di circa 10 gg; gli estratti si conservano per un periodo maggiore; su carbone l'attività si conserva per un lungo periodo anche a temperatura ambiente.

#### Proprietà biologiche

L'antibiotico non è inattivato da brodo di carne, peptone, siero; è invece inattivato da lievi spostamenti del  $p_H$  verso l'alcalinità. Non è emolitico verso i globuli rossi di montone anche ad alte concentrazioni. È notevolmente tossico: dell'estratto grezzo bastano poche gocce iniettate per via parenterale nel topino bianco per provocare la morte istantanea con convulsioni, alterazioni del respiro e del ritmo cardiaco.

Estratti purificati mediante due chromatografie, sospesi in H<sub>2</sub>O o in soluzione fisiologica attivi a 1:2000, provocano la morte entro le 24 h con emorragie ed edemi polmonari se iniettati parenteralmente, alla dose di 0,5 cm<sup>3</sup>.

L'azione dell'antibiotico sui germi del tifo è prevalentemente batteriostatica.

*Spettro di attività*, determinato mediante estratto chromatografato ad attività sul tifo 1/4000 determinato secondo il metodo delle diluizioni in brodo insemennato con 0,1 cm<sup>3</sup> di un'agar-coltura di 24 h sospesa in 10 cm<sup>3</sup> di brodo.

+++ sta ad indicare inibizione completa dello sviluppo.

	1/2000	1/3000	1/4000
Coli . . . . .	—	—	—
Paratifo A . . . . .	—	—	—
Paratifo B . . . . .	—	—	—
Tifo . . . . .	+++	+++	+++
FLEXNER . . . . .	—	—	—
Hiss . . . . .	—	—	—
Carbonchio . . . . .	+++	+++	++
Melitense . . . . .	+++	+++	+++
Stafilo 114 . . . . .	—	—	—
Stafilo albo . . . . .	—	—	—
Streptococco piogeno.	—	—	—
Meningococco . . . . .	—	—	—

Siamo grati al Prof. BALDACCI dell'Università di Pavia per gli studi compiuti nell'identificazione della muffa; al Prof. MAMOLI del nostro Laboratorio, per l'assistenza dataci nei saggi di estrazione.

A. DI MARCO

Laboratorio ricerche «Farmitalia», sezione biologica, Milano, il 25 settembre 1946.

#### Résumé

Les cultures d'un *Penicillium*, probablement identique à *P. expansum*, fournissent des filtrats dont l'action antibiotique sur le Bacille d'Eberth a été étudiée. La substance active, concentrée par extractions successives, a été purifiée par des procédés chromatographiques. Par ses propriétés, cette substance diffère des antibiotiques déjà connus: son action est remarquablement sélective et sa haute toxicité ne laisse pas espérer d'application thérapeutique.

#### Istamina «condizionatore positivo» dell'azione purgativa di alcuni drastici

È ormai acquisito come le «sostanze attive tessutali» (gruppo non omogeneo e comprensivo di sostanze, depurate in genere a espletare mansioni di «regolazioni locali») possano, in quanto insite in tutti i tessuti e proprie di tutti i tessuti, fungere da «mediatrici» e «condiziatrici», «positive» o «negative» (DI MATTEI<sup>1</sup>), di fenomeni fisiologici, di fenomeni patologici e di fenomeni farmacologici che nei tessuti stessi abbiano luogo e possano anche essere, a loro volta, influenzate da agenti esterni di ogni genere, ma soprattutto da farmaci, nei loro processi, fisiologici e patologici, di liberazione e di inattivazione.

La più interessante, la più importante e la più studiata delle sostanze attive tessutali è senza dubbio l'istamina, identificata ormai ad opera di tutta una serie di indagini i cui risultati possono essere considerati definitivi come il «condizionatore positivo» dello choc anafilattico e peptonico, come il «condizionatore positivo» e il «mediatore» di parte o di tutte le azioni farmacologiche

<sup>1</sup> P. DI MATTEI, Romania medicala, 1 mai 1941.

spiegate sulla pelle da svariati revulsivi cutanei, sulle vie aeree da gas e vapori irritanti, sull'intestino dal sublimato corrosivo, sui muscoli striati dal curaro, sui muscoli lisci dalla tripsina e dall'estratto ipofisario, sul cuore dall'efedrina e dall'adrenalina, nonché delle azioni generali provocate dal benzolo, dalla tripsina, da sostanze piretogene, dal veleno dei serpenti ecc.

Già nel 1940 uno di noi (ERSPAMER<sup>1</sup>) aveva avanzata l'ipotesi che anche nel meccanismo d'azione dei purganti drastici potesse avere una qualche parte la messa in libertà di istamina.

Che cos'è infatti e come agisce un purgante drastico? Purgante drastico è definito dal MAGNUS<sup>2</sup> «un purgante con azioni collaterali infiammatorie che, a forti dosi, provoca una violenta gastroenterite». Il drastico agisce su tutto l'intestino (ZUNZ)<sup>3</sup> e purga sia attraverso un aumento della peristalsi, sia attraverso una stimolazione delle secrezioni. Il purgante drastico iperemizza sempre, sempre dà luogo a fenomeni di ipersecrezione e di ipercinesi; a forti dosi poi, o per contatto prolungato, le manifestazioni sconfinano nettamente nel patologico con enorme iperemia diffusa, secrezioni di liquido ematico, focolai emorragici, ulcerazioni ecc.

Possono essere questi fenomeni imputabili almeno in parte, almeno nella loro fase iniziale, a liberazione di istamina, la sostanza che per eccellenza dilata i vasi, incrementa la permeabilità capillare, stimola le secrezioni?

Per risolvere il quesito si offrivano varie vie: la più diretta sarebbe quella della titolazione dell'istamina nelle anse intestinali prima e dopo l'azione del drastico, analogamente a quanto ha fatto ad esempio il HAAS<sup>4</sup> nello studio dei revulsivi cutanei.

Noi abbiamo scelto un altro metodo, più semplice, altrettanto attendibile e più fruttuoso di conclusioni: quello basato sull'impiego degli «antiistaminici», specialmente proficuo dopo che per merito del BOVET e coll.<sup>5</sup> e del HALPERN<sup>6</sup> noi attualmente disponiamo di prodotti forniti di relativamente scarsa tossicità e di altissima efficacia specifica «antiistaminica», tali da poter essere utilizzati nella diagnosi differenziale delle attività istaminiche da quelle dovute a altre sostanze attive tessutali.

Le nostre ricerche sono state condotte su 120 ratti di ambo i sessi, del peso di 70–200 g. I purganti finora presi in considerazione furono quattro, tutti forniti di energica azione sull'alvo del ratto, già ben nota in base a precedenti esperienze: elaterio bianco, coloquintide, olio di ricino e *Globularia Alypum*.

Elaterio bianco e coloquintide (frutti decorticati, privati dei semi, ridotti in polvere) vennero sospesi in acqua + gomma adragante 1%, della *Globularia* venne impiegato il decocto concentrato, l'olio di ricino venne opportunamente diluito con olio di oliva. La quantità di liquido somministrata con sonda fu, in tutti i casi, sempre la stessa: 0,5 cm<sup>3</sup>/100 g ratto.

Dopo 8–15 giorni di riposo le esperienze possono essere ripetute sugli stessi gruppi di animali. Si osserva però ben presto l'instaurarsi di conspicui fenomeni di

assuefazione, specialmente evidenti se le dosi purgative somministrate erano state elevate.

Come antiistaminico è stata usata esclusivamente la N-dimetilaminoetil-N-benzil-anilina o *dimetina LEPEIT*, corrispondente all'*antergan* francese.

Il preparato sciolto in acqua o, allo scopo di prolungarne l'azione, sospeso in olio, venne costantemente iniettato sottocute prima della somministrazione del purgante, a dosi di 0,5 cm<sup>3</sup> di liquido per 100 g ratto. In vari casi le iniezioni furono ripetute.

Poi si seguì con attenzione il comportamento dell'alvo registrando il momento della comparsa eventuale della diarrea: feci in genere poltaceo fluide o fluide con muco, più raramente, per evacuazioni tardive, semplicemente poltacee.

In esperienze preliminari venne stabilita, su gruppi di 6–10 animali, la dose minima attiva sull'alvo, la dose cioè capace di purgare almeno la metà degli animali in esame. Essa risultò di 0,05–0,1 cm<sup>3</sup>/100 g per l'olio di ricino, di 0,25 mg/100 g per l'elaterio, di 2,5 mg/100 g per la coloquintide e di 50 mg/100 g per la *Globularia*.

I risultati ottenuti nelle esperienze con l'antiistaminico sono riassunti nelle tabelle I–III.

Come appare dalle tabelle, l'antiistaminico influenza l'azione purgativa solo a dosi notevolmente elevate, in nessun caso inferiori a 1/10 della dose letale (per la dimetina in soluzione acquosa = 100–150 mg/100 g ratto). Con 50 mg/100 g in acqua o 250 mg/100 g in olio talvolta si sono avuti tremori e in qualche singolo caso, con la sospensione oleosa, anche convulsioni generalizzate.

Poteva sorgere legittimamente il dubbio che la dimetina iniettata a forti dosi agisse non nella sua qualità di «antiistaminico» ma come farmaco dotato di una sua propria azione depressiva sul tono e sui movimenti intestinali.

È stata pertanto saggia l'azione esplicata sull'alvo dall'antiistaminico da solo, raccogliendo e pesando di due in due ore le feci (fresche e dopo completa essiccazione in termostato) evacuate da due grossi gruppi di ratti (50 animali per gruppo) dei quali l'uno, tenuto come controllo, iniettato con soluzione fisiologica, l'altro iniettato con 50 mg/100 g di dimetina in soluzione acquosa.

Diciamo subito che i risultati in tal modo ottenuti non hanno permesso di apprezzare alcuna sicura differenza nel comportamento dell'alvo fra i due gruppi di animali, per quanto nel gruppo trattato con l'antiistaminico sia apparsa una certa maggior abbondanza nella massa delle feci evacuate nelle prime ore dopo l'iniezione e una maggiore scarsità nelle feci evacuate più tardi.

La dimetina ritarda dunque o sopprime l'azione purgativa dei più potenti drastici che abbiamo, anche quando essi vengano somministrati a dosi parecchie volte superiori a quella attiva, proprio in virtù delle sue proprietà «antiistaminiche».

Quando sia stata iniettata una sola dose, sia pure elevata, di dimetina in soluzione acquosa noi abbiamo quasi sempre solo un ritardo nell'azione purgativa. Ed è naturale che sia così. L'antiistaminico abbandona l'organismo o viene inattivato in un tempo assai minore di quello che non sia richiesto al purgante, convogliato inertemente dal contenuto intestinale, per raggiungere il retto e l'esterno.

E cessata l'azione protettiva dell'antiistaminico, il purgante potrà evidentemente irritare ancora l'intestino nel punto in cui si trova e potrà così scatenare la consueta azione drastica.

<sup>1</sup> V. ERSAMER, Arch. ital. Sci. farmacol. 9bis, 35 (1942).

<sup>2</sup> R. MAGNUS, Drastische Abführmittel, in: Hefters Handbuch der exp. Pharmakologie, II. Bd., 2. Hälfte. J. Springer, Berlin 1934.

<sup>3</sup> E. ZUNZ, Eléments de Pharmacodynamie spéciale. Masson, Paris 1932.

<sup>4</sup> H. T. A. HAAS, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 197, 161 (1941) e 199, 637, 656 (1942).

<sup>5</sup> D. BOVET et F. WALTHER, Annales pharm. franç. 2 (1944). — D. BOVET, R. HORCLOIS et J. FOURNEL, C. r. Soc. Biol., Paris 138, 99, 165 (1944).

<sup>6</sup> B. N. HALPERN, Arch. int. Pharmacodyn. et Thér. 68, 339 (1942).

Tabella 1 (Elaterio)

Dose di elaterio	Dose di dimetina <sup>1</sup> (in soluzione acquosa)	N. <sup>o</sup> animali	Risultati <sup>2</sup>
1 mg/100 g	—	9	az. purgativa dopo 2 h 4'
2 mg/100 g	50 mg/100 g	3	az. purgativa dopo oltre 11 h
1 mg/100 g	50 mg/100 g	6	az. purgativa dopo 6 h 45'
1 mg/100 g	25 mg/100 g	6	az. purgativa dopo 3 h 24'
1 mg/100 g	25 mg/100 g (dose ripetuta dopo 2 h 30')	3	az. purgativa dopo 5 h 3'
1 mg/100 g	20 mg/100 g (ripetuta dopo 2 h 30' e 5 h)	3	az. purgativa dopo 5 h
1 mg/100 g	15 mg/100 g (ripetuta ogni 90')	6	az. purgativa dopo 6 h 30'
1 mg/100 g	10 mg/100 g	3	az. purgativa dopo 2 h 20'
1 mg/100 g	10 mg/100 g (ripetuta ogni 60')	3	az. purgativa dopo 2 h 12'
0,5 mg/100 g	—	9	az. purgativa dopo 2 h 45'
0,5 mg/100 g	50 mg/100 g	3	az. purgativa dopo 6 h 42'
0,5 mg/100 g	15 mg/100 g (ripetuta ogni 90')	3	az. purgativa solo in 1 ratto dopo 3 h 20'
0,5 mg/100 g	10 mg/100 g (ripetuta ogni 90')	3	az. purgativa solo in due ratti dopo 2 h 7' e dopo 3 h 42'

Tabella 2 (Coloquintide e Globularia)

Dose del purgante	Dose di dimetina <sup>1</sup>	N. <sup>o</sup> animali	Risultati <sup>2</sup>
Coloquintide	—		
10 mg/100 g	—	5	az. purgativa dopo 2 h 27'
10 mg/100 g	50 mg/100 g in acqua	5	az. purgativa dopo 5 h 42'
Globularia	—		
250 mg/100 g	—	5	az. purgativa dopo 3 h 14'
250 mg/100 g	250 mg/100 g in olio	5	az. purgativa dopo 6 h in 4 ratti; nel 5 <sup>o</sup> azione mancante

Tabella 3 (Olio di ricino)

Dose di olio di ricino	Dose di dimetina <sup>1</sup>	N. <sup>o</sup> animali	Risultati <sup>2</sup>
0,5 cm <sup>3</sup> /100 g	—	12	az. purgativa dopo 56'
0,5 cm <sup>3</sup> /100 g	50 mg/100 g in acqua	10	az. purgativa dopo 4 h 36'
0,5 cm <sup>3</sup> /100 g	25 mg/100 g in acqua	9	az. purgativa dopo 1 h 45'
0,5 cm <sup>3</sup> /100 g	250 mg/100 g in olio	5	az. purgativa solo in 2 ratti (dopo 60' e 65')
0,25 cm <sup>3</sup> /100 g	—	10	az. purgativa dopo 68'
0,25 cm <sup>3</sup> /100 g	50 mg/100 g in acqua	4	az. purgativa dopo 3 h 50'
0,25 cm <sup>3</sup> /100 g	250 mg/100 g in olio (3 h prima del purgante)	6	az. purgativa solo in 1 ratto (dopo 9 h)
0,25 cm <sup>3</sup> /100 g	250 mg/100 g in olio (6 h prima del purgante)	9	az. purgativa solo in 1 ratto (dopo 2 h 45')
0,25 cm <sup>3</sup> /100 g	250 mg/100 g in olio (9 h prima del purgante)	6	az. purgativa solo in 3 ratti (dopo 1 h 15', 1 h 20' e 2 h 30')
0,20 cm <sup>3</sup> /100 g	—	6	az. purgativa dopo 69'
0,20 cm <sup>3</sup> /100 g	50 mg/100 g in acqua	5	az. purgativa solo in 1 ratto (dopo 1 h 14')
0,20 cm <sup>3</sup> /100 g	25 mg/100 g in acqua	5	az. purgativa dopo 1 h 35' (mancante in 1 ratto)
0,20 cm <sup>3</sup> /100 g	250 mg/100 g in olio	5	az. purgativa solo in 1 ratto (dopo 10 h)
0,20 cm <sup>3</sup> /100 g	125 mg/100 g in olio	5	az. purgativa dopo 50' in 3 ratti, mancante in 2 ratti
0,10 cm <sup>3</sup> /100 g	—	3	az. purgativa dopo 47'

<sup>1</sup> Quando non sia specificato altrimenti, la dimetina in soluzione acquosa s'intende iniettata 30 min prima della somministrazione del purgante, quella in sospensione oleosa 90 min prima.

<sup>2</sup> I valori indicati sono, quando non risulti chiaro altrimenti, dei valori medi.

Possiamo avere invece una totale soppressione dell'azione purgativa se l'antiistaminico, o perché dato, in soluzione acquosa, a dosi ripetute, o perché sospeso in olio, resta nell'organismo in carica sufficientemente elevata fino a che il purgante è scomparso dall'intestino o perché espulso all'esterno o anche perché assorbito. Dopo 250 mg/100 g di dimetina in olio l'azione antipurgativa è evidente anche somministrando l'olio di ricino a distanza di 9 h dall'antiistaminico.

Il fatto degno di rilievo è in conclusione questo: che bloccando l'azione dell'istamina noi ritardiamo o sopprimiamo l'azione purgativa.

L'affermazione dell'esistenza di un nesso di causa ad effetto fra istamina e azione drastica non sembra gratuita.

Il purgante drastico, o quale è stato ingerito o dopo di avere subito trasformazioni di vario genere ad opera dei succhi digestivi, ha la evidente capacità di portare sulle cellule intestinali uno stimolo irritativo. E fin qui nulla di nuovo.

Ma in base alle attuali esperienze si deve ammettere che la cellula risponda all'irritazione fra il resto con messa in libertà di istamina che diffonderebbe rapidamente, irriterebbe a sua volta, iperemizzerebbe, aumenterebbe la permeabilità cellulare e capillare e quindi creerebbe le premesse per una facile trasudazione e secrezione di liquido nel lume intestinale.

È in tal modo iniziata l'azione purgativa: che viene completata dall'ipersecrezione.

Non sappiamo se anche questa sia conseguenza diretta della messa in libertà di istamina o non ne sia piuttosto una conseguenza indiretta, dovuta ai perturbamenti circolatori. Quello che sappiamo è che l'antiistaminico sembra bloccare l'ipersecrezione e l'ipersecrezione.

Una più ampia disamina critica e una più completa discussione dei nostri reperti sarà fatta nel lavoro definitivo.

Qui ci basti d'aver messo in luce la verosimile esistenza di un almeno parziale «condizionamento istaminico» dell'azione purgativa di un gruppo di purganti e d'aver portato qualche elemento per quella che forse potrà essere una classificazione dei purganti in base al loro meccanismo d'azione.

V. ERSPAMER e A. PAOLINI

Istituto di Farmacologia dell'Università di Roma, il 1<sup>o</sup> agosto 1946.

#### Summary

By the aid of a synthetic antihistaminic drug (dimethylamino-ethyl-benzylaniline) the Authors succeeded in demonstrating that the purgative action of various drastic agents (*Oleum Ricini*, *Elaterium*, *Colocynthis*, *Globularia Alypum*) is, at least partially, to be accounted to a release of histamine.

Antihistaminic drugs are indeed able, in quantities by themselves ineffective on the alimentary canal, to delay or even to abolish the purgative action of very large doses of the examined drastics.

#### Sur les liens de la phosphatase alcaline avec les nucléoprotéides du noyau cellulaire et des granules cytoplasmiques

L'emploi de plus en plus fréquent de la méthode de GOMORI pour la détection cytochimique des phosphatas est montré dans un grand nombre de cas l'existence d'une corrélation entre l'abondance de ces ferments dans

le noyau et le cytoplasme et la teneur de ceux-ci en acides nucléiques (Bibl. dans Moog<sup>1</sup>). Pareille corrélation s'explique peut-être par le rôle que les phosphatas paraissent jouer dans le métabolisme des acides nucléiques ainsi que l'indique, tout au moins dans le cas de l'acide thymonucléique, le parallélisme existant entre l'abondance des phosphatas dans le noyau et la vitesse de renouvellement du P de ce corps (BRACHET et JEENER<sup>2</sup>). Une part importante des phosphatas du cytoplasme étant incluses dans les granules à acide ribonucléique (BRACHET et JEENER, KABAT<sup>3</sup>), il paraît indiqué de rechercher les relations qui pourraient exister entre ces ferments et les éléments constitutifs du noyau.

<sup>1</sup> Des érythrocytes nucléés en régénération provenant de sang de poules ayant subi quelques jours auparavant une injection de phénylhydrazine présentent une réaction de la phosphatase alcaline suivant GOMORI strictement limitée aux noyaux. Les noyaux de ces érythrocytes, isolés par une méthode antérieurement décrite et dissous dans une solution de KCl 0,6 M à  $p_H$  8,2 donnent naissance à une solution présentant une forte rigidité (JEENER<sup>4</sup>). Après un traitement mécanique qui supprime irréversiblement cette rigidité la solution est soumise à une ultracentrifugation de 5 minutes (10<sup>5</sup> g au fond des tubes) qui provoque la sémentation d'une fraction protéique de propriétés très différentes de celle restant en solution (JEENER<sup>5</sup>). Ces deux fractions seront appelées respectivement fraction insoluble et fraction soluble dans KCl 0,6 M.

La fraction soluble présente les caractères physiques et chimiques des solutions de thymonucléohistone préparées par MIRSKY<sup>6</sup> et, indépendamment, par nous-mêmes; 55% de l'azote total qu'elle contient sont constitués par l'azote de l'acide thymonucléique; la cystéine et le tryptophane n'y existent qu'à l'état de traces.

La fraction insoluble, qui contient 28% de l'azote total du noyau est également insoluble dans NaOH 0,1 N. L'acide thymonucléique n'y existe vraisemblablement qu'à l'état d'impureté (5% du N total appartient au maximum à ce corps). Sa teneur en tryptophane est de 0,5%, en cystéine de 1% environ.

Les deux fractions, mises en présence de glycérophosphate de soude et de MgCl<sub>2</sub> à  $p_H$  9, libèrent en trois heures des quantités d'ions orthophosphoriques proportionnelles pour chaque fraction aux quantités de protéines mises en œuvre. L'activité phosphatasique ainsi déterminée par rapport au poids sec des protéines est 4 à 5 fois plus grande dans la fraction insoluble que dans la fraction soluble. Que cette fraction protéique insoluble caractérisée par sa richesse en phosphatas alcaline présente des liens étroits avec la thymonucléohistone dans le noyau normal paraît découler du fait que l'ultracentrifugation de fragments de foie de grenouille (10<sup>5</sup> g, 20 min.) provoque le déplacement simultané et total vers le pôle centrifuge du noyau de la chromatine et de la phosphatase alcaline mise en évidence par la réaction de GOMORI. De même l'intense réaction phosphatasique des chromosomes (Bibl. dans Moog<sup>1</sup>) plaide en faveur de la présence dans ceux-ci

<sup>1</sup> F. Moog, Biol. Rev. 21, 41 (1946).

<sup>2</sup> J. BRACHET et R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (sous presse).

<sup>3</sup> J. BRACHET et R. JEENER, Acta biol. Belg. 1, 476 (1941) et Enzymologia 11, 196 (1943). — E. A. KABAT, Science 1, 43 (1941).

<sup>4</sup> R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris 138, 1050 (1944) et *idem* (mars 1945, sous presse).

<sup>5</sup> R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (janvier 1946, sous presse).

<sup>6</sup> A. E. MIRSKY et A. W. POLLISTER, Proc. nat. Acad. Sci. 28, 344 (1942).

de la fraction des protéines du noyau au repos insoluble dans le KCl 0,6 M.

2<sup>o</sup> Des granules à acide ribonucléique isolés à partir de foie de souris par ultracentrifugation suivant une technique antérieurement décrite (BRACHET et JEENER<sup>1</sup>) sont traités par la même solution de KCl 0,6 M. Une ultracentrifugation de 5 minutes (10<sup>5</sup> g) est ensuite pratiquée. Le résultat est identique à ce qui est observé lorsque pareil traitement est appliqué à des noyaux cellulaires. Deux fractions se séparent, l'une soluble, l'autre insoluble dans KCl 0,6 M. Ainsi que permettaient de le prévoir des observations antérieures de BRACHET et CHANTRENNE<sup>2</sup> sur les effets exercés par des solutions de phosphate M/15, la fraction soluble contient 88% environ de l'acide ribonucléique total. Cette fraction soluble est constituée par un ribonucléoprotéide qui précipite par dialyse contre de l'eau distillée ou, tout comme la thymonucléohistone, par adjonction de faibles quantités de CaCl<sub>2</sub> (JEENER<sup>3</sup>), et contient 12 à 15% d'acide ribonucléique.

La fraction insoluble, qui constitue 60% du poids sec des granules, contient la totalité de la phosphatase alcaline liée en grande quantité à ceux-ci<sup>4</sup> (BRACHET et JEENER, KABAT<sup>1</sup>).

Ces constatations préliminaires rendent vraisemblable qu'aussi bien les thymonucléoprotéides du noyau cellulaire que les ribonucléoprotéides cytoplasmiques sont unis sous la forme de polycomposés labiles à des structures protéiques caractérisées par leur insolubilité dans des solutions salines concentrées et le fait qu'elles renferment des molécules de ferment, tels que la phosphatase alcaline. Cette analogie paraît digne de remarque à un moment où se précise l'hypothèse de l'existence dans le cytoplasme d'éléments autoreproductibles exerçant une influence analogue ou complémentaire à celle des gènes nucléaires (plasmagènes de DARLINGTON, cytogènes de LINDEGREN, facteur kappa de SONNEBORN).

R. JEENER

Laboratoire de Physiologie animale, Université Libre de Bruxelles, le 10 août 1946.

### Summary

The thymonucleic acid of the cell nucleus and the ribonucleic acid of the cytoplasmic granules are both included in very similar complexes. Treated by a 0.6 M solution of KCl these complexes separate in two fractions, one comprising thymo or ribonucleoprotein, the other characterized by its insolubility and its high content in alkaline phosphatase.

<sup>1</sup> J. BRACHET et R. JEENER, Acta biol. Belg. 1, 476 (1941) et Enzymologia 11, 196 (1943). — E. A. KABAT, Science 1, 43 (1941).

<sup>2</sup> J. BRACHET et H. CHANTRENNE, Acta biol. Belg. 4, 451 (1942).

<sup>3</sup> R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (mai 1945, sous presse).

<sup>4</sup> Pour répondre d'avance aux objections qui pourraient être faites à ces conclusions, signalons que de la phosphatase alcaline est liée en abondance aussi bien aux granules de la fraction isolée entre 5000 et 100 000 g qu'à ceux isolés entre 1600 et 5000 g (communication personnelle de H. CHANTRENNE).

### Fluoruration du DDT

SWARTS<sup>1</sup> a montré qu'à la pression ordinaire, il n'est possible de substituer dans le chloroforme qu'un seul atome de chlore par le fluor; la présence d'un catalyseur

<sup>1</sup> SWARTS, Bull. Acad. Sci. Belg. 474 (1892).

(brome, pentachlorure d'antimoine) est indispensable. Plus tard, BOOTH et BIXBY<sup>1</sup> ont pu obtenir, en travaillant sous pression, le dérivé difluoré CHF<sub>2</sub>Cl.

D'une manière générale, en employant le trifluorure d'antimoine comme agent de fluoruration, on ne peut pas remplacer tout le chlore du groupe CCl<sub>3</sub> par le fluor. Il y a cependant quelques exceptions, parmi lesquelles nous pouvons citer le phénylchloroforme<sup>2</sup> et le 1,1,2,3,3,3-hexachloropropylène-1<sup>3</sup>.

Il nous a paru intéressant de fluorer le dichlorodiphényltrichloréthane, plus connu sous le nom de DDT. Notre but était de nous assurer que les deux radicaux phényl fixés sur l'atome de carbone voisin du groupe CCl<sub>3</sub> ne rendent pas le chlore plus mobile que dans les dérivés aliphatiques (ceux ayant le groupement =CCl—CCl<sub>3</sub> exceptés<sup>3</sup>).

En soumettant le dichlorodiphényltrichloréthane à l'action du trifluorure d'antimoine au-dessus de 160° C, nous avons obtenu un produit correspondant à la formule du p,p'-dichlorodiphényl-difluorodichloréthane, fondant à 89—90° C et cristallisant très bien dans l'alcool.

En se basant sur les propriétés des dérivés fluorochlorés aliphatiques, on pouvait s'attendre à ce que la toxicité de la molécule soit diminuée. Les premiers essais faits sur *Phyllopertha horticola* par M. BOVEY à la Station fédérale d'essais viticoles, semblent indiquer une forte diminution du pouvoir paralysant; par contre la toxicité ne semble pas influencée.

Nous poursuivons les essais sur une série de corps semblables.

E. POUTERMAN et A. GIRARDET

Ecole de Pharmacie de l'Université de Lausanne, le 19 septembre 1946.

### Summary

The fluorination of DDT has led to the isolation of dichloro-diphenyl-difluoro-chloroethane. The introduction of the two fluorine atoms decreases considerably the paralysing effect, but does not seem to affect the toxicity of this insecticide.

<sup>1</sup> BOOTH et BIXBY, J. Ind. Eng. Chem. 24, 637 (1932).

<sup>2</sup> SWARTS, Bull. Acad. Sci. Belg. 375 (1898) et 389 (1920).

<sup>3</sup> A. L. HENNE, A. M. WHALEY et J. K. STEVENSON, Amer. chem. Soc. 63, 3478 (1941).

### Löslichkeitserhöhung von Sulfonamiden durch Pektin

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit von Sulfonamiden und ähnlichen Verbindungen werden häufig Monosaccharide herangezogen. So erhält man z. B. eine außerordentliche Löslichkeitssteigerung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons durch Kondensation desselben mit Glukose und Natriumbisulfit<sup>1</sup>, während KLEMOLA zur Lösung von Sulfonamiden neben mehrwertigen Alkoholen wie Glyzerin und Glykol auch wässrige Lösungen von Monosacchariden verwendet<sup>2</sup>.

Wir konnten nun durch Zusatz eines Polysaccharids, nämlich Pektin, dessen löslichkeitserhöhende Wirkung auf Gitaligenin, Gitalin, Gitoxin sowie auf Prolactin, Äsculin und Theophyllin von anderer Seite beschrieben worden ist<sup>3</sup>, ebenfalls eine Steigerung der Wasserlöslichkeit verschiedener Sulfonamide erzielen. Die von

<sup>1</sup> PARKE, DAVIS & Co., EP. 532893 (v. 3. 2. 1939 a. 3. 8. 1939, amer. Prior. 8. 8. 1938).

<sup>2</sup> KLEMOLA, Fin. P. 19637 (v. 16. 7. 1942 a. 18. 9. 1944).

<sup>3</sup> C. F. BOEHRINGER & SÖHNE, DRP. 648377 (v. 13. 3. 1936, a. 29. 7. 1937).

uns nachgewiesene Wirkung des Pektins ist *nicht* durch seinen sauren Charakter bedingt, da auch mit dem neutralen Natriumpektinat der gleiche Effekt erreicht wird (siehe Tabelle).

Für unsere Versuche verwendeten wir ein hochwertiges Apfelpektin, dessen relative Viskosität (0,5%ige Lösung) 6,2 betrug und das zur Neutralisation 1,67 cm<sup>3</sup> n-NaOH pro g benötigte.

Wir haben folgende wäßrige Lösungen mit verschiedenen Sulfonamiden und ferner auch mit Salizylsäure gesättigt:

- a) 2,6% neutrales Natriumpektinat;
- b) 2,5% Pektin ( $p_H$  ca. 2,6);
- c) 10% Glukose;
- d) 5% Natriumchlorid;
- e) Wasser.

Nach zweitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur (18–19°) wurden die Lösungen filtriert und im Filtrat der Sulfonamidgehalt nach DRUEY und ÖSTERHELD<sup>1</sup> resp. der Salizylsäuregehalt nach SAUERLAND<sup>2</sup> kolorimetrisch ermittelt.

Tabelle

Substanz	Löslichkeit (mg %)				
	Na-Pektinat	Pektin	Glukose	NaCl	Wasser
Sulfanilamid . . .	757	886	654	610	610
Sulfathiazol . . .	75	86	57	45	50
Sulfaguanidin . . .	101	111	70	69	65
Sulfanilylsulfanilamid . . .	41	41	30	28	30
Sulfamethylisothioharnstoff . . .	32	28	23	21	19
Sulfanilsäure . . .	1800	1580	1430	1720	1530
Salizylsäure . . .	446	175	167	158	175

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, erfährt die *Löslichkeit* der Sulfonamide in Wasser durch Natriumpektinatzusatz eine starke Steigerung (bis über 50%); die Wirkung der Glukose ist wesentlich geringer!

Pektin resp. Natriumpektinat wirkt also nicht nur auf die einleitend erwähnten Substanzen löslichkeitssteigernd, sondern auch auf die Sulfonamide und, wie unser Salizylsäureversuch zeigt, vermutlich auf eine große Zahl weiterer organischer Verbindungen. Als Beispiel hierfür sei schließlich die bekannte Tatsache angeführt, daß Pektin im Zitronensaft, dem sogenannten «Agro», das Auskristallisieren der Zitronensäure verhindert und man daher nach AJON<sup>3</sup> das Pektin durch Pektase in die unlösliche Pektinsäure verwandeln muß; diese wird dann vor der Kristallisation der Zitronensäure ausgeschieden.

R. BECHER und S. LEVA

Wissenschaftliches Laboratorium der Aristopharm-Fabrikations-AG., Basel, den 12. September 1946.

<sup>1</sup> J. DRUEY und G. ÖSTERHELD, Helv. chim. acta 25, 753 (1942); vgl. auch G. ÖSTERHELD, Schweiz. med. Wschr. 70, 459 (1940).

<sup>2</sup> SAUERLAND, Bioch. Z. 40, 56 (1912); vgl. auch K. W. MERZ, Arch. Pharmaz. 269, 449 (1931).

<sup>3</sup> G. AJON, Riv. ital. essenze e profumi 9, No. 7, 254 (1927); Kons. Ind. 14, 495 (1927).

### Summary

The addition of pectin increases the water solubility of different sulfonamide compounds and salicylic acid. It should be emphasized that this effect is not only observed with the acid pectin but also with neutral sodium pectinate.

### L'action antitumorale des stéroïdes

Nous avons établi que les fibromes partant de la séreuse utérine et de celle d'autres organes qui se présentent chez le cobaye à lequel l'œstrogène est administré pendant plusieurs mois (LIPSCHUTZ et IGLESIAS<sup>1</sup>) peuvent être prévenus par l'administration simultanée de la progestérone, la désoxycorticostérone, de la déhydrocorticostérone et de la testostérone (LIPSCHUTZ, VARGAS, ZAÑARTU et autres<sup>1</sup>). La progestérone est l'antifibromatogène le plus actif, à juger par le seuil antifibromatogène. Les tumeurs une fois provoquées diminuent de nouveau, si l'on ajoute de la progestérone; la tumeur révèle, sous l'influence de ce stéroïde, des changements microscopiques identiques avec ceux qui s'établissent après la suppression de l'œstrogène (LIPSCHUTZ et SCHWARZ<sup>1</sup>).

Nous nous sommes servis de ces tumeurs comme test pour l'étude des conditions sous lesquelles une substance physiologique comme l'œstrogène devient tumorigène<sup>1</sup> et même cancérogène, ainsi que pour l'étude des conditions physiologiques et chimiques de l'action antitumorale des stéroïdes<sup>1</sup>.

L'action antifibromatogène des stéroïdes est-elle en relation avec leur action physiologique et, en premier lieu, avec l'action progestative? Les premières tentatives furent faites avec des 3-cétodérivés, très proches de la progestérone, comme la pregnane-3-20-dione, l'allopréganadione et la  $\Delta^{16}$ -progestérone. Ces trois stéroïdes qui n'ont pas d'action progestative, ne révéleront pas non plus d'action antifibromatogène étant administrés en quantités dix ou quinze fois plus grandes que la progestérone (LIPSCHUTZ, BRUZZONE et FUENZALIDA<sup>2</sup>).

Ces premières trouvailles semblaient être en faveur de l'idée d'une relation entre l'action antifibromatogène et l'action progestative. Mais des recherches successives que nous avons exécutées au cours de ces deux derniers ans nous ont amenés à une nouvelle conception qui peut être résumée dans les quatre points suivants: A) l'action antifibromatogène des stéroïdes est une action *per se*, indépendante d'actions physiologiques, c'est-à-dire de l'action progestative, androgène ou corticale; B) tous les stéroïdes antifibromatogènes ont une

<sup>1</sup> Voir pour nos travaux sur les actions fibromatogènes et antifibromatogènes de 1938 à 1942: Résumés de A. LIPSCHUTZ, Cold Spring Harb. Sympos. Quant. Biol. 10, 79 (1942); J. amer. med. Ass. 1, 171 (1942); Essays in Biology (in hon. of H. M. EVANS) 297–313 (1943); Rev. Canad. de Biol. 2, 92 (1943). Pour 1943 à 1946: Nature (Londres) 153, 260 (1944). — A. LIPSCHUTZ et M. MAAS, Cancer Research 4, 18 (1944). — A. LIPSCHUTZ et J. SCHWARZ, Cancer Research 4, 24 (1944). — A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE et F. FUENZALIDA, Cancer Research 4, 179 (1944). — R. IGLESIAS, A. LIPSCHUTZ et G. NIETO, Cancer Research 4, 510 (1944). — CH. DOSNE, Cancer Research 4, 512 (1944). — R. F. MELLO, Proc. Soc. exper. Biol. 55, 149 (1944). — R. F. MELLO, Rev. Brasil. Biol. 5, 1 (1945). — A. LIPSCHUTZ, C. BECKER, R. F. MELLO et A. RIESCO, Science 101, 410 (1945). — A. LIPSCHUTZ, D. YANINE, J. SCHWARZ, S. BRUZZONE, J. ACUÑA et S. SILBERMAN, Cancer Research 5, 515 (1945).

<sup>2</sup> A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE et F. FUENZALIDA, Cancer Research 4, 179 (1944).

action *antiplastique* qui s'exerce sur le territoire même sur lequel l'œstrogène agit comme stimulant hyperplastique et métaplastique; C) l'action antiplastique des stéroïdes ne peut pas être pourtant simplement identifiée avec une action *antioestrogène* vu qu'elle est limitée à certains territoires sur lesquels l'œstrogène exerce une action hyperplastique ou métaplastique; D) les stéroïdes antifibromatogènes occupent leur place dans un système d'*autodéfense antitumorale* basée sur le maintien d'un équilibre stéroïdal. Cette conception dérivée d'essais avec 28 différents stéroïdes, nous semble être d'importance pour la pathologie et la thérapie des tumeurs. Voilà les nouveaux faits d'ordre expérimental desquels notre conception dérive:

A) 1. Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action progestative: a) l'action antifibromatogène de la progestérone chez le cobaye est exercée par des quantités minimales absorbées d'une tablette sous-cutanée, qui ne représentent qu'environ un vingtième ou cinquantième de la quantité progestative chez la lapine (environ 20 microgrammes contre 1 milligramme; LIPSCHUTZ, BRUZZONE, FUENZALIDA); b) l'introduction d'une chaîne latérale de deux carbons en position 17 dans les 3-céto-stéroïdes d'action androgène en augmentant leur action progestative n'augmente pas par cela même leur action antifibromatogène (expériences avec l'éthynil-testostérone de IGLESIAS et LIPSCHUTZ<sup>1</sup>); leur action antifibromatogène est plutôt diminuée (expériences avec vinyl-testostérone)<sup>2</sup>.

A) 2. Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action masculinisante: la testostérone, la dihydrotestostérone et leurs dérivés méthylés en position 17 sont antifibromatogènes; mais le seuil antifibromatogène dépasse la quantité masculinisante qui provoque la transformation du clitoris en un organe péniforme; certains androgènes en quantités masculinantes n'ont aucune action antifibromatogène (expériences de IGLESIAS et LIPSCHUTZ avec  $\Delta^4$ -androstène-3-17-dione<sup>3</sup>).

A) 3. Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action corticale: des quantités de  $\Delta^5$ -21-acétoxyprégnénolone qui suffisent pour maintenir le cobaye décapsulé en vie pendant cinq mois n'ont pas d'action antifibromatogène (BRUZZONE, SCHWARZ et BOREL<sup>4</sup>).

B. Quant à l'action antiplastique sur le territoire même, sensible à l'action hyperplastique de l'œstrogène: l'action antifibromatogène s'exerce aussi en absence des ovaires<sup>5</sup>, ou en absence des ovaires et de l'hypophyse (VARGAS<sup>6</sup>).

C) Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action *antioestrogène*: des quantités antifibromatogènes de la progestérone, désoxycorticostérone, déhydrocorticostérone, testostérone, dihydrotestostérone provoquent la fermeture du canal vaginal et inhibent l'augmentation du poids utérin; au contraire, la croissance de la glande mammaire provoquée par des quantités fibromatogènes des œstrogènes, n'est inhibée par aucun des antifibromatogènes mentionnés (LIPSCHUTZ, VARGAS, ZAÑARTU et autres<sup>5</sup>).

D) Quant au rôle des antifibromatogènes dans le système d'autodéfense antitumorale: a) des quantités d'acétate

de désoxycorticostérone suffisantes pour prévenir les fibromes provoqués par l'œstrogène, n'ont pas d'actions toxiques, et la concentration des chlorures, du sodium, et du potassium dans le sang reste intacte (ALVAREZ et FUENZALIDA<sup>1</sup>); b) les quantités antifibromatogènes d'acétate de désoxycorticostérone sont plus petites que celles qui sont nécessaires pour maintenir en vie le cobaye décapsulé (BRUZZONE, SCHWARZ et BOREL<sup>2</sup>).

Le concours de tous ces faits bien établis par nos recherches nous autorise à penser que l'action antitumorale de certains stéroïdes exemplifiée par leur action antifibromatogène est l'extériorisation d'une action indépendante d'autres actions physiologiques de ces mêmes stéroïdes et que nous appellerons dorénavant faculté *antiplastique*.

Nos résultats donnent aussi de nouvelles preuves en faveur de la conception que certains stéroïdes ont pour fonction d'intervenir dans un système d'autodéfense régulateur de la prolifération cellulaire.

On est aussi amené à croire qu'on pourrait trouver, par synthèse, des stéroïdes d'action antiplastique et antitumorale par excellence, sans relation avec une action physiologique ou pharmacologique autre que celle-ci. Vu que l'action cancérogène des œstrogènes est hors de doute notre conclusion dérivée de nos expériences avec des substances antifibromatogènes, s'applique aussi à des actions anticancérogènes.

ALEXANDRE LIPSCHUTZ

Departamento de Medicina experimental del Servicio nacional de Salubridad, Santiago de Chile, le 2 septembre 1946.

#### Summary

Experimental proofs are given that the antifibromatogenic action of certain steroids is not simply concomitant with their physiological activities (progestational, androgenic, cortical). It is an antiplastic action *per se*, taking place directly on the territory sensitive to the neoplastic action of the œstrogen. Antiplastic steroids are probably an integrant part of a physiological antitumoural autodefensive system.

<sup>1</sup> E. ALVAREZ et F. FUENZALIDA, en publication.

<sup>2</sup> S. BRUZZONE, J. SCHWARZ et H. BOREL, en publication.

#### Zur Untersuchung lebender menschlicher Leukozyten *in vitro*

In vielen Fällen ist eine experimentelle Untersuchung der Vitalität menschlicher (oder tierischer) Leukozyten oder ihrer Widerstandskraft gegenüber der Einwirkung verschiedener therapeutisch verwendeter Pharmaka erwünscht. Die dafür gewöhnlich benützten Untersuchungsmethoden für die Gewinnung der weißen Blutkörperchen und deren Kultur *in vitro*<sup>1</sup> sind aber ziemlich kompliziert und erfordern schon einen ordentlich großen Aufwand. Es mag deshalb gestattet sein, auf eine sehr einfache Methode hinzuweisen, welche wir in Anlehnung an C. G. PAIN<sup>2</sup> u. a. weiter ausgearbeitet und zu verschiedenen Untersuchungen mit Erfolg verwendet haben<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> A. FISCHER, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abderhalden), Abt. V, Teil 1, S. 668/9.

<sup>2</sup> Lancet 241 (Vol. 2), 183 (1941). — Vgl. auch E. v. PHILIPSBORN, Dtsch. Arch. klin. Med. 168, 239 (1930), und Fol. haemat. 41, 31 (1930); ferner I. C. BOND, The Leucocyte in Health and Disease (London 1924).

<sup>3</sup> Gemeinsame Untersuchungen mit cand. med. H. STÄDELI.

<sup>1</sup> R. IGLESIAS et A. LIPSCHUTZ, The Lancet 2, 488 (1946).

<sup>2</sup> A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE, F. FUENZALIDA et R. IGLESIAS, pas encore publié.

<sup>3</sup> R. IGLESIAS et A. LIPSCHUTZ, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 55, 41 (1944).

<sup>4</sup> S. BRUZZONE, J. SCHWARZ et H. BOREL, en publication.

<sup>5</sup> Voir nos travaux cités, note 1, p. 460.

<sup>6</sup> L. VARGAS, Cancer Research 3, 309 (1943).

**Technik.** Je ein Tropfen des einer nüchternen Versuchsperson aus der Fingerkuppe entnommenen Blutes wird auf ein steriles Deckgläschchen gebracht. Die Deckgläschchen werden darauf in einer feuchten Kammer (Petrischale mit 2-3 Lagen von feuchtem Fließpapier am Boden) für etwa 1/2 Stunde in den Wärmeschrank (37° C) gebracht, wo das Blut nach einigen Minuten gerinnt. Dann wird das Gerinnel mit einer Pinzette sorgfältig weggenommen und die roten Blutkörperchen mit körpertonischer physiologischer Salzlösung (Tyrode- oder Ringerlösung) vorsichtig abgespült, indem man die Flüssigkeit auf den defibrinierten Tropfen trüpfeln und nachher durch Kippen des Deckgläschens abfließen läßt; dieses Abspülen wird wenn nötig wiederholt. Schließlich werden die Deckgläschchen – wie bei der Gwebekultur – umgekehrt auf hohlgeschliffenen Objekträgern montiert und, um sie zu befestigen und eine Verdunstung zu verhüten, mit warmer Vaseline umrandet. Auch die Objekträger und die Versuchslösung, mit welcher der Hohlschliff ausgefüllt wurde, sind vorher auf Körpertemperatur erwärmt worden. Das fertige Präparat wird, nachdem es noch schnell unter dem Mikroskop kontrolliert wurde, sofort in den Wärmeschrank gebracht.

Bei dem beschriebenen Vorgehen bleibt eine genügende Zahl von Leukozyten am Deckgläschchen kleben<sup>1</sup> und normalerweise noch einige Stunden am Leben. Um eine gewisse Einheitlichkeit zu erzielen, haben wir pro Präparat immer ungefähr 100 Zellen ausgezählt. Nach 2 und 4 Stunden zeigten bei 27 Versuchen (mit 2890 bzw. 2970 beurteilten Leukozyten) durchschnittlich noch etwa 90 bzw. 75 % amöboide Bewegungen und erschienen morphologisch ungeschädigt (die beiden Versuche vom 21. Juni sind für diese Berechnung weggelassen; siehe unten). Wir haben nun, um die einzelnen Zellen besser sehen und beurteilen zu können, den Versuchslösungen noch Neutralrot in einer Konzentration von 1:100 000 zugesetzt und damit eine schöne Vitalfärbung der Granulationen erhalten. Die weißen Blutzellen sind dadurch nicht wesentlich stärker geschädigt worden (vgl. die gestrichelten Stäbe). Tote Leukozyten sind abgerundet, zeigen sehr deutliche Zellgrenzen und werden nicht selten, weil sie nicht mehr so gut am Deckgläschchen haften, durch die Brownsschen Molekularbewegungen der Umgebung hin- und herbewegt. Während des Absterbens erkennt man (mit zunehmender Verflüssigung des Zytosplasmas) starke intrazelluläre Molekularbewegungen an den zitternden Bewegungen der Granulationen. Beim frisch hergestellten Präparat soll der Anteil der geschädigten Leukozyten 1-3 % nicht übersteigen. Bei stärkerer Schädigung (z.B. bei mangelhafter Untersuchungstechnik oder noch mangelnder Übung) sollen mit den betreffenden Präparaten keine Versuche angestellt werden.

Diese Methode hat gegenüber der eigentlichen Gwebekulturmethode den Vorteil, daß kein Gewebeextrakt und kein Blutplasma hergestellt werden muß (man benötigt also auch keine Zentrifuge und nur einige wenige Tropfen Blut) und außerdem, daß nicht streng aseptisch gearbeitet zu werden braucht. Dagegen ist, sofern man mit Warmblüterblut arbeitet, ein Thermo- stat unerlässlich und ein geheizter Objekttisch für das Mikroskop zumindest sehr erwünscht. Ist ein solcher, wie das nicht selten der Fall sein wird, nicht aufzutreiben, so muß man sich mit dem mikroskopischen Durch-

mustern der Präparate (bei etwa 600- bis 800facher Vergrößerung) um so mehr beeilen, damit die Präparate so rasch wie möglich wieder in den Wärmeschrank zurückkommen und die Vitalität der wandernden Blutzellen durch die Abkühlung nicht zu stark beeinträchtigt wird. Mit Kaltblüterblut (z.B. Froschblut) können diese Versuche ohne weiteres bei Zimmertemperatur durchgeführt werden. Am Anfang bereitet die Einstellung der richtigen (unmittelbar an die untere Fläche des Deckgläschens anschließenden) Schicht, in welcher sich die Leukozyten befinden, einige Schwierigkeiten; man suche zuerst mit mittlerer Vergrößerung eine geeignete

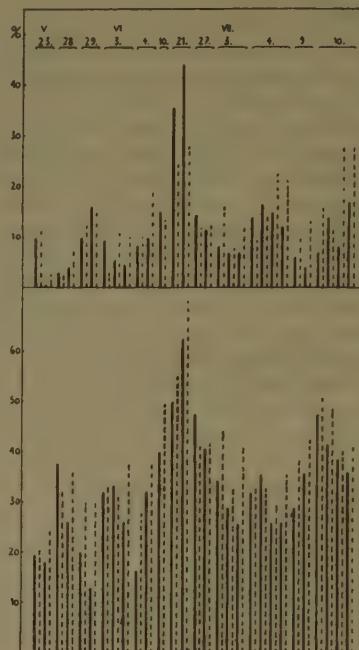


Fig. 1. Prozentsatz der geschädigten Leukozyten nach 2 (oben) und 4 Stunden (unten) *in vitro*. Zusatz von Tyrodescher Flüssigkeit (ausgezogene Linien) und von Neutralrot 1:100 000 (gestrichelte Linien).

Stelle. Selbstverständlich kann die Wanderung der Leukozyten auch bei dieser Untersuchungsmethode durch Filmen mit Zeitraffung – und wenn möglich mit dem Phasenkontrastverfahren – quantitativ bestimmt werden<sup>1</sup>.

Bei unseren sich über einen Zeitraum von etwa zwei Monaten erstreckenden Versuchen zeigten die ermittelten Prozentzahlen der geschädigten Granulozyten in der ersten (zweiten) Versuchshälfte – wenn wir von den am 21. Juni erhaltenen Resultaten absehen – eine mittlere quadratische Abweichung von 4,5 bzw. 5 % nach zweistündiger Versuchsdauer und von 8 bzw. 7 % bei Auswertung nach 4 Stunden. Den betreffenden Präparaten ist reine Tyrodesche Lösung mit  $p_H$  7,4 (zum Teil mit Neutralrot 1:100 000) zugesetzt worden. Es ist uns bis jetzt nicht gelungen, mit der angegebenen Methode einen größeren Prozentsatz von weißen Blutkörperchen länger als 5-6 Stunden am Leben zu erhalten.

Weitere Versuche können nun angestellt werden, indem man in der in den Hohlschliff eingefüllten physiologischen Salzlösung bestimmte Pharmaka (wie z.B. Penicillin<sup>2</sup> etc.) löst. Ein weiteres Wirkungsfeld bietet

<sup>1</sup> Über Unterschiede in der Klebrigkeit der Leukozyten bei Gesunden und Kranken, vgl. bei E. v. PHILIPSBOHN, Fol. haemat. 41, 31 (1930).

<sup>2</sup> Vgl. O. BUCHER, Bull. schweiz. akad. Med. Wiss. 1, 262 (1945).

<sup>2</sup> O. BUCHER, H. DEBRUNNER und H. STÄDELI; die betr. Arbeit erscheint in der Schweiz. med. Wschr.

aber auch die Untersuchung der *Resistenz der Leukozyten bei verschiedenen Krankheitszuständen*, wie im folgenden Abschnitt noch kurz gezeigt werden soll.

Die während der ganzen Dauer der Experimente das Blut liefernde Versuchsperson erkrankte am 20. Juni an einer Enteritis acuta; am 22. Juni wurde  $38^{\circ}\text{C}$  Fieber gemessen. Auffällig ist nun das Verhalten des Prozentsatzes der nach 2 bzw. 4 Stunden geschädigten Leukozyten (vgl. Fig. 1), auf welches hier – ohne aus dieser zufälligen, einzigen derartigen Beobachtung schon eine Interpretation ableiten zu wollen – hingewiesen sei. Bei den beiden am 21. Juni durchgeführten Versuchen waren nach 2 bzw. 4 Stunden nur noch 64,5 und 56% bzw. 50 und 37% der Leukozyten mehr oder weniger ungeschädigt und in Wanderung begriffen, die übrigen Zellen bereits tot (abgerundet) oder stark geschädigt. Die Widerstandskraft der Leukozyten ist *in vitro* bei den Versuchen am 21. Juni also sehr stark vermindert. Wieweit hier ein Kausalzusammenhang zwischen diesem Verhalten und dem Gesundheitszustand

des Blutspenders besteht, müßten weitere Versuche (der Kliniker) klären<sup>1</sup>. Die Beobachtung scheint uns aber so interessant, daß sie vielleicht weitere derartige Versuche anzuregen vermag; damit wäre der Zweck der vorliegenden kurzen Mitteilung erfüllt.

OTTO BUCHER

Anatomisches Institut der Universität Zürich, den 20. August 1946.

#### Summary

A simple method of examining living Leucocytes *in vitro* is represented. This method renders possible the study of the effects of various drugs on Leucocytes. Moreover it permits, as a personal observation demonstrates, examining the resistance and the Leucocytes under different conditions of maladies.

<sup>1</sup> Vgl. auch bei H. HIRSCHFELD, Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/1, 881 (1932), und E. v. PHILIPSBORN, Dtsch. Arch. klin. Med. 160, 323 (1928).

## Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen Recensioni - Reviews

### Vorlesungen über Infinitesimalrechnung

Von A. OSTROWSKI

Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften, Mathematische Reihe, Bd. IV

Erster Band: Funktionen einer Variablen.

XII + 373 Seiten. 42 Abbildungen.

(Verlag Birkhäuser, Basel 1946)

(gebunden Fr. 47.50, broschiert Fr. 43.50)

Wer heute ein Lehrbuch der Infinitesimalrechnung schreiben will, hat sich mit drei in gewissem Sinne divergierenden Zielsetzungen auseinanderzusetzen.

Einmal muß er eine für den Anfänger geeignete, also die anschaulichen Quellen berücksichtigende Genesis der grundlegenden Begriffe bieten.

Dann aber muß er – um die Worte des Autors zu gebrauchen – dem für die Anwendungen interessierten Hörer die Beherrschung des mathematischen Kalküls vermitteln, ohne ihn mit «unnötigen Subtilitäten» zu plagen.

Schließlich aber muß er sowohl aus rein sachlichen Gründen als auch mit Rücksicht auf die angehenden Mathematiker die Ergebnisse in ausreichender Weise begründen – und was dies heute bedeutet, kann nur der Kenner richtig abschätzen.

Wollte man alle drei Zielsetzungen mit pedantischer Gleichmäßigkeit berücksichtigen, so käme wohl ein Kompendium zustande, das für den angehenden Praktiker kaum mehr genießbar und für die meisten Studenten unerschwinglich wäre. Der Verfasser begegnet diesem Dilemma in der Weise, daß er in dem vorliegenden ersten Bande vor allem die beiden ersten Zielsetzungen verfolgt, um dann – wie er uns in Aussicht stellt – in einem zweiten Bande anlässlich der Theorie der Funktionen mehrerer Variablen die Beweise der benützten Fundamentalsätze nachzuholen.

So ist denn aus dem ersten Bande ein Ganzes entstanden, das dem zukünftigen Praktiker höchst wertvolle Dienste leisten wird, allerdings unter der Voraussetzung, daß er die Energie aufbringt, die Fülle des Gebotenen auch wirklich durchzuarbeiten.

Was den Stoff im einzelnen betrifft, so kann man drei Hauptteile unterscheiden:

1. Einleitung (Kapitel I): Nach einer sehr anregenden Schilderung einiger Wesenszüge der Mathematik werden die Grundeigenschaften der reellen Zahlen, die daraus fließenden Folgerungen und der Funktionsbegriff erläutert. Dabei wird – in Abweichung von vielen Darstellungen – besonderen Wert auf die Durchleuchtung der arithmetischen Gesetze der reellen Zahlen gelegt und der Leser erhält Gelegenheit, den Beziehungsreichtum des ihm scheinbar so vertrauten Materials zu erproben.

2. Theoretischer Aufbau (Kapitel II-IV): In Kapitel II (Grenzwerte) werden zuerst die Grenzwerte von Zahlenfolgen behandelt. Hieran schließt sich die für die späteren Anwendungen wichtige Erörterung der Grenzwerte von Funktionen eines stetigen Arguments.

In Kapitel III weicht der Verfasser wiederum erheblich von der traditionellen Bahn ab, indem er unmittelbar im Anschluß an die stetigen Funktionen das bestimmte Integral einführt.

Kapitel IV wird nun zum Zentral- und Gipfelpunkt der Theorie. Nachdem der Begriff der Ableitung entwickelt ist, besitzt man nämlich in den Integralfunktionen eine umfassende Klasse von differenzierbaren Funktionen und dringt von da aus leicht zu den Fundamentalsätzen der Infinitesimalrechnung vor.

Im ganzen ergibt sich also auf 127 Seiten ein einheitlicher und zugleich reichhaltiger Aufbau.

3. Anwendung (Kapitel V-VII). In den Kapiteln V und VI wird die Technik der Infinitesimalrechnung entwickelt und auf grundsätzlich wichtige Gegenstände an-

gewendet (Umkehrung der monotonen Funktionen, Kettenregel, Genesis des Logarithmus). Das letzte Kapitel schließlich (VII) bringt die Anwendung im engeren Sinne: Die Diskussion und Reihenentwicklung von Funktionen. Nach einer instruktiven und bis in die numerischen Details gehenden Vorbereitung anhand von Logarithmus und Arcustangens wird das Hauptinstrument der Infinitesimalrechnung, die Taylorsche Formel, mittels Integrationen knapp und elegant gewonnen und für die Reihenentwicklung von  $c^x$ ,  $\cos x$  und  $\sin x$  verwertet. Der Band schließt mit einem den Detailzugriff sehr erleichternden Register von 12 Seiten. Wenn wir nun das Ganze rückblickend noch einmal überschauen, drängen sich uns folgende Bemerkungen auf.

a) Eine psychologische Rechtfertigung der – wenn ich nicht irre, auf EULER zurückgehenden – traditionellen Scheidung zwischen Differentialrechnung und Integralrechnung liegt in dem Umstande, daß der Begriff des bestimmten Integrals komplexer ist als der Begriff der Ableitung. Daß die Voraussetzung des Integrals eine größere Konzentration ermöglicht, hat uns der Verfasser gezeigt. Wenn er uns also versichert, daß er diese Umstellung während 17 Jahren erprobt hat, so verdient diese Mitteilung größtes Interesse.

b) Der Entschluß, die Beweise für gewisse immer wieder gebrauchte Fundamentalsätze auf den zweiten Band zu verschieben, bedeutet zweifellos einen Verzicht, der aber – wie wir schon einleitend erläutert haben – durch die Zielsetzung gerechtfertigt wird. Mit Spannung warten wir nun darauf, wie der Verfasser im zweiten Band den Ausgleich herstellt. Wir zweifeln nicht daran, daß er eine ebenso originelle wie fesselnde Lösung vorschlagen wird.

c) Ganz besondere Aufmerksamkeit verdient die Fülle des Übungsmaterials, werden doch im Anschluß an die einzelnen Paragraphen 744 oft noch vielfach unterteilte Aufgaben geboten. Alle Seiten des Gegenstandes werden in mannigfaltiger Weise beleuchtet, wobei die zahlreichen, den Rahmen des Üblichen überschreitenden Relationen und Grenzwerte hervorzuheben sind. Die Freude an der Jagd auf das mathematische Rätsel wird nirgends durch die Angabe der Lösung verdorben. Ein Leser, der dieses Material zu bewältigen vermag, kann sich mit ruhigem Gewissen sagen, er beherrsche die Praxis der Infinitesimalrechnung von Funktionen einer Variablen.

Der Stoff ist mit zahlreichen historischen Hinweisen gewürzt, wobei uns der Autor oft mit weiten Ausblicken oder detaillierten Einblicken überrascht, so etwa beim Hinweis auf die elliptischen Funktionen (S. 206/7) oder bei der Zitierung der Klassiker des 18. Jahrhunderts, die den Nutzen des ständig geförderten Eulerwerkes in erfreulicher Weise zum Ausdruck bringt.

Die Darstellung ist lebendig und abwechslungsreich und widerlegt so mit Erfolg die – heute glücklicherweise etwas weniger verbreitete – These, die Mathematik sei trocken und eintönig. Ich schließe mit einer Äußerung des Verfassers über das Wesen der Mathematik:

«Jedesmal, wenn man aus einem *endlichen*, übersichtlich dargestellten System von scharf formulierten Prämissen logisch einwandfreie Schlüsse zieht, treibt man Mathematik.»

So aufgefaßt wird die Mathematik weit über ihren engeren Fachkreis hinaus dem Menschen dienlich sein.

Hinzuzufügen ist noch, daß der Verlag seine drucktechnische Aufgabe in vorzüglicher und gediegener Weise gelöst hat.

W. SCHERRER

## Science and Scientists in the Netherlands Indies

Edited by

PIETER HONIG, *Ph. D.*, and FRANS VERDOORN, *Ph. D.* XXIV + 491 double column pp., 134 pl. and text illustr. Prepared under the auspices of the Board for the Netherlands Indies, Surinam and Curaçao. — Natuurwet. Tijdschrift voor Ned.-Indië, vol. 102, Special Supplement. (The Chronica Botanica Co., Waltham, 54.— Mass.-U.S.A. 1945) (\$ 4.00)

HONIG et VERDOORN ont publié un beau livre sur le développement des études scientifiques aux Indes Néerlandaises. Sur tous les chapitres de ce substantiel ouvrage plane le souvenir du Professeur MELCHIOR TREUB, le grand savant qui a organisé le Jardin botanique de Buitenzorg, ses institutions de recherches scientifiques, son annexe, le jardin de Tjibodas, sur le Mont «Gedeh», avec une immense réserve de forêt vierge, TREUB, qui a créé le Département de l'Agriculture et les Stations expérimentales dont l'activité a certainement contribué à assurer le succès économique des plantations.

Les auteurs n'ont pas fait appel seulement à des collaborateurs hollandais, ils ont largement puisé dans les publications des nombreux savants de tous les pays qui ont eu le privilège de travailler dans le fameux «Laboratoire des Etrangers» de Buitenzorg et qui ont ainsi pu profiter des immenses ressources offertes, dans ce pays tropical, par un magnifique centre de recherches.

HONIG et VERDOORN exposent ce qui a été accompli dans tous les domaines de la science: en botanique et en zoologie, en biologie appliquée à l'agriculture, en médecine humaine et vétérinaire (béri-béri et vitamines, rage, etc.), en géologie, en vulcanologie et climatologie, en astronomie, en chimie et pharmacie, en préhistoire et ethnographie, etc.

Le livre est remarquablement illustré de photographies, de cartes anciennes et des gravures ingénues provenant des premières explorations. On peut conseiller à tous ceux qui s'intéressent à ces questions de consulter ce bel ouvrage, qui sera pour eux une source précieuse de documentation. On doit exprimer le vœu que les conditions internationales qui ont apporté le malheur à ce beau pays et qui ont, hélas, arrêté son essor scientifique, redévient bientôt normales et que les hommes courageux qui ont continué à travailler au milieu des plus grandes souffrances puissent reprendre leur tâche et trouver la récompense de leur persévérance!

CH. J. BERNARD

## Die Signalübermittlung im Nerven

Von ALEXANDER VON MURALT

Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften, Reihe der experimentellen Biologie, Bd. III, 354 Seiten, 132 Figuren und 3 mehrfarbige Tafeln (Verlag Birkhäuser, Basel 1946) (brosch. Fr. 34.50, geb. Fr. 38.50)

Le titre choisi pour ce livre: «La transmission des signaux dans les nerfs», désigne de façon précise et imagée la fonction des fibres nerveuses. Celles-ci n'ont-elles pas pour rôle de transporter des messages entre les diverses parties de l'organisme, de manière à en coordonner les multiples activités? La structure de la fibre nerveuse qui produit et transmet ces signaux, la nature de ceux-ci, voilà autant de problèmes qui ont, en vain, tourmenté maints philosophes. Mais peu à peu, sous l'effort des physiologistes, leur solution se dessine.

Elle se précise même de plus en plus grâce à des travaux récents auxquels l'auteur et ses collaborateurs ont pris une large part.

L'ouvrage commence par un exposé de la structure de la fibre nerveuse telle que la révèle le microscope en lumière naturelle ou polarisée. A juste titre, il est insisté sur l'intérêt que présente l'examen d'une fibre unique maintenue à l'état vivant selon des conditions appropriées. L'image observée peut évidemment différer de celle donnée par une fibre préalablement tuée par les procédés fixateurs utilisés en histologie classique. L'auteur décrit un élégant montage qui permet, à tout instant, d'apprécier, par la mesure de la réponse électrique à une excitation, si la fibre unique étudiée est bien vivante. Cette méthode révèle que la division de la gaine externe de la fibre myélinisée en segments, connue des histologues depuis RANVIER, est en réalité plus profonde: la segmentation se poursuit au sein de l'âme même de la fibre. Celle-ci serait réellement une suite d'éléments cylindriques juxtaposés. D'autres arguments en faveur d'une telle structure quasi-discontinue, sont indiqués dans d'autres chapitres.

L'auteur expose ensuite la structure fine de la fibre telle que permet de l'établir l'étude de sa biréfringence et des diagrammes de Rayons X. Qu'il s'agisse d'une fibre myélinisée ou non, l'âme de la fibre est indubitablement entourée d'une ou plusieurs couches de molécules protidiques séparées par des chaînes lipidiques. Il indique les substances remarquables dont on peut révéler l'existence au sein de la fibre par des procédés chimiques. Parmi celles-ci, il réserve une place importante à l'aneurine. En outre, des techniques personnelles ingénieuses, lui permettent, soit par fluorescence, soit par spectrophotométrie ultra-violette de doser cette substance dans la fibre vivante elle-même. Elle passe dans les extraits aqueux de nerfs où l'examen polarographique permet de la déceler. L'aneurine semble avoir, entre autres, pour fonction de maintenir à un certain niveau l'excitabilité du nerf. Celle-ci baisse, en effet, lorsque l'aneu-

rine est détruite par une irradiation ménagée en lumière ultra-violette.

Un important chapitre est dévolu aux signaux internes. L'auteur désigne ainsi les influences particulières qui maintiennent la fibre dans son intégrité de manière à lui permettre d'accomplir sa fonction essentielle de transmetteur d'influx nerveux proprement dits ou signaux externes. A ce point de vue, sont étudiés les processus de dégénérescence et surtout de régénérescence de la fibre. On sait qu'une fibre séparée de la cellule dont elle est issue perd en quelques jours sa propriété transmettrice. Au contraire le tronçon relié à la cellule repousse peu à peu, comme s'il se dégageait de la cellule une substance indispensable à la croissance de la fibre. Cette hypothèse paraît vérifiée par le fait que des extraits de cerveau, obtenus dans certaines conditions, sont capables d'accélérer considérablement le régénérescence de la fibre *in vivo*. La cornée du lapin, dans les mains de l'auteur, se prête à un test particulièrement démonstratif. On saisira sans peine l'intérêt de ce genre de recherches, à une époque où les sections nerveuses, par suite de blessures de guerre, sont si nombreuses.

La dernière partie de l'ouvrage traite des signaux externes, c'est-à-dire de l'aspect physique, notamment électrique de l'influx nerveux. Il y est largement insisté sur le rôle que des «substances d'action», notamment l'acétylcholine et l'aneurine, joueraient dans la genèse de l'influx nerveux, rôle que font pressentir d'élégantes expériences.

Il ressort de ce remarquable livre qu'un aspect quelconque du mécanisme transmetteur nerveux ne peut désormais être étudié indépendamment de tous les autres, ce qui met en lumière la complexité réelle de ce mécanisme. Riche en faits nouveaux et en aperçus inédits qui promettent d'être féconds, cet ouvrage, abondamment illustré, sera un incomparable instrument de travail pour tous ceux qui, aux points de vue les plus divers, s'adonnent à une passionnante étude.

A. M. MONNIER

## Informations - Informationen - Informazioni - Notes

### Experientia majorum

#### Narkoseversuche zur Zeit des Aufschwungs der Chemie

Neben den durch Betäubung wirkenden eigentlichen Narkotika<sup>1</sup> standen den Chirurgen der älteren Zeit verschiedene lokal anwendbare Methoden, wie Kälte, Hitze, Nervenkompression und allgemeine Maßnahmen (Aderlaß, Zerstreungs- und Ablenkungsmittel u. a.) zur Verfügung. Am längsten blieben die auf der *Suggestion* beruhenden Hilfsmittel erhalten. Ja, diese empfingen unter dem Einfluß der MESMERSchen Lehre vom tierischen Magnetismus in den ersten Jahrzehnten des letzten Jahrhunderts sogar neuen Auftrieb. Die von der Wissenschaft stark angegriffenen Prozeduren FRANZ ANTON MESMERS (1734 bis 1815) mögen teilweise dazu beigetragen haben, daß die an und für sich für die chirurgische Therapie wertvolle Methode des künstlichen Schlafes nicht mehr Anerkennung und Verbreitung fand.

<sup>1</sup> Vgl. Exper. Fasc. 10, 418 ff. (1946).

Unter den mit ihr erzielten Erfolgen dürften diejenigen der beiden Anhänger MESMERS, ESDAILE und ROB. H. COLLYER, am bemerkenswertesten sein. Laut einem amtlichen Bericht<sup>1</sup> soll der erstere noch am 17. September 1846 eine mehr als 15 kg schwere Geschwulst des Skrotums entfernt haben. Der hypnotische Schlaf dauerte volle 32 Stunden. Ähnliche Versuche wurden in Indien auch von anderen Ärzten angestellt, wobei gewisse, Jahrhunderte alte, bei verschiedenen Kasten gebräuchliche Verfahren (Yar-Phoonk, nach FÜLÖP-MILLER) als Anregung gedient haben mögen. – Bei COLLYER lassen sich bereits zwei treibende Kräfte feststellen. Neben magnetopathischen Kunstgriffen verwendete der ehemalige Chemiestudent nach seiner Rückkehr in die Vereinigten Staaten im Dezember 1839 zur Einrenkung eines Oberschenkels bereits Rhumämpfe, die sich bei dem Patienten (einem Neger) als sehr wirksam erwiesen. In Vorlesungen, die nach der genannten Quelle in der «Liverpool Mail» vom 14. Oktober 1843 zusammengefaßt

<sup>1</sup> Zit. nach Lancet 1870<sup>1</sup>, S. 841.

erschienen, soll sein kombiniertes Verfahren beschrieben sein. Die grundsätzliche Bedeutung seiner Versuche blieb jedoch dem etwas unsteten Arzt völlig verborgen.

Die ersten, auf den *Grundlagen der exakten Naturwissenschaften* basierenden Narkoseversuche gehörten in den Bereich der sogenannten «pneumatischen Chemie». Die großen Entdeckungen aus den ersten Jahrzehnten der so erfolgreichen neueren Chemie gruppieren sich um den Begriff des Sauerstoffs, den PRIESTLEY, SCHEELE und der weniger gewürdigte BAYEN ungefähr gleichzeitig entdeckten. In seinem «*Traité élémentaire de chimie* (présenté dans un ordre nouveau et d'après les découvertes modernes)», der im Revolutionsjahr 1789 erschien, faßte A. L. LAVOISIER (1743–1794) zum ersten Male die Ergebnisse seiner ausgedehnten quantitativen Untersuchungen zusammen und schuf damit von der antiphlogistischen Theorie ausgehend auch für die Chemie der Gase neue Grundlagen.

Dieses Werk war es, das dem jungen Engländer HUMPHRY DAVY (1778–1829) für seine ersten Schritte auf dem Gebiet der Chemie wegleitend war. Seit seinem 18. Altersjahr bei einem Chirurgen geschult, wurde er, wie aus DAVYS erstem Tagebuch hervorgeht, bei seinem theoretischen Studium offenbar von Anfang an durch die naturwissenschaftlichen Fächer besonders gefesselt. In jener Zeit entstanden mehrere, etwas romantische Aufsätze über allgemeine Naturbegriffe. Bald waren es jedoch die strengen Gesetzmäßigkeiten der stofflichen Prozesse, denen seine eifrigsten Bemühungen galten. In bestimmtere Richtung wurden DAVYS Studien gelenkt, als er zum Aufseher eines von einem Arzt und Chemiker gegründeten therapeutischen Instituts gewählt wurde (1. Oktober 1798). Dort verwendete man verschiedene Gase zur Heilung namentlich von Lungenerkrankheiten. DAVY interessierte sich, vielleicht unter dem Einfluß der frühen Arbeiten PRIESTLEYS, vor allem für das 1776 von diesem entdeckte *Stickoxydul*. Von hochfliegenden Plänen erfüllt, ging er voll Begeisterung an seine chemischen Arbeiten. Seiner Mutter erzählte er in einem Brief aus jener Zeit von seinem «herrlichen Laboratorium», in dem er kurz darauf seine kühnen Selbstversuche anstellte. Die während vieler Wochen ununterbrochene Einatmung der stark wirkenden Gase mag zu seinem frühen Tode beigetragen haben.

Die Resultate seiner ersten bahnbrechenden, im März 1799 begonnenen Untersuchungen sind niedergelegt in der klassischen Schrift «*Researches chemical and philosophical, chiefly concerning Nitrous Oxide*» (London 1800), die für die pneumatische Chemie in methodischer Hinsicht grundlegend werden sollten. Ganz besondere Beachtung verdient darin die Tatsache, daß H. DAVY als Schüler eines Mediziners auch physiologische Experimente mit Stickoxydul und anderen Gasen (Wasserstoff, Kohlensäure, Stickstoff) durchführte und seine Freunde dazu anregte. In seiner «*History of the Discovery*» berichtet er über die mit leidenschaftlicher Hingabe unternommenen Inhalationsversuche. Für die Geschichte der Narkose ist die Tatsache von Bedeutung, daß ihn die bei Kopfschmerzen beobachtete lindernde Wirkung des Stickoxyduls (die augenblicklich bei kleinsten Dosen eintrat) auf den Gedanken brachte, damit auch Schmerzempfindungen anderer Art zu bekämpfen. Er teilt über diesen in therapeutischer Beziehung wichtigsten seiner Selbstversuche Folgendes mit<sup>1</sup>: «Das Vermögen des Gases in kürzester Zeit körperlichen Schmerz zu beseitigen, konnte ich bei folgender Gelegenheit gut feststellen. Beim Herausoperieren eines der unglücklichen

sogenannten Weisheitszähne erlebte ich eine ausgedehnte Entzündung des Zahnfleisches, begleitet von großen Schmerzen, die sowohl Ruhe wie gleichmäßige Tätigkeit aufhoben. Am Tage, an dem die Entzündung äußerst lästig war, atmete ich drei große Dosen Stickoxydul ein. Der Schmerz verringerte sich beständig nach den ersten vier oder fünf Atemzügen: die Erregung trat ein wie gewöhnlich, und das Unbehagen schlug für ein paar Minuten in ein Lustgefühl um...»

Diese bei Kopf- und Zahnschmerzen gemachten Feststellungen führten DAVY zu folgendem allgemeinen Schluß: «*Da Stickoxydul in umfassender Weise fähig zu sein scheint, physischen Schmerz zu beseitigen, liegt es nahe, dieses mit Nutzen bei chirurgischen Operationen, bei denen kein großer Blutverlust stattfindet, zu gebrauchen.*» Es ist schwer-verständlich, weshalb gerade diese hier herausgegriffene Anregung von DAVY, der bald zum berühmten Naturforscher der «*Royal Institution*» wurde, weder von ihm selbst noch von anderen weiterverfolgt wurde. Jedenfalls wirft diese Tatsache auf die Früchte von DAVYS Lehrzeit kein gutes Licht. Die aus physiologischer Absicht heraus unternommenen Versuche sollten ihn geradezu von der Medizin weg in das Lager der reinen Naturwissenschaften führen. Seine Zeitgenossen aber waren von dem einen Gedanken, die neu entdeckten Gase in medizinisch-internistischer Weise auszunützen, derart beherrscht, und die Kluft zwischen der akademischen Medizin und der nicht akademischen Chirurgie war damals noch so tief, daß die mit den Gasen beschäftigten englischen Ärzte nicht einmal durch weitere Erfahrungen an sich selbst zu der Idee gebracht wurden, die narkotischen Gase bei operativen Eingriffen zu verwenden.

Daß Beobachtungen über den betäubenden Effekt bestimmter Gase nicht fehlten, beweist eine Tagebuchnotiz des englischen Arztes WILLIAM ALLEN vom März 1800, die auch in der jüngst erschienenen «*History of Surgical Anesthesia*» (New York 1945) von THOMAS E. KEYS mitgeteilt ist. In freier deutscher Übersetzung lautet sie wie folgt: «Anwesend waren ASTLEY COOPER, BRADLEY, FOX und andere. Wir alle atmeten das gasartige Stickoxydul ein. Es trat eine überraschende Wirkung bei mir ein: zunächst war jede Empfindung vollständig aufgehoben; dann hatte ich die Vorstellung, gewaltsam in eine dunkle Höhle mit nur ein paar glimmenden Lichtern versetzt zu werden. Die Gesellschaft sagte, daß meine Augen starr waren, mein Gesicht purpurrot, die Adern im Kopf sehr erweitert wurden, und eine röchelnde Atmung («*Stertor*») wie bei Apoplexie eintrat. Sie waren alle sehr beunruhigt, aber ich litt keine Schmerzen und kam in kurzer Zeit wieder zu mir.»

Ja sogar für geburtshilfliche Zwecke scheint das so zauberhafte Gas von GEORGE PEARSON (1751–1828) verwendet worden zu sein (1795). Aber im großen ganzen kam man in jener Blütezeit der Chemie nicht über chemische und physiologische Versuche mit den narkotisch wirkenden Gasen hinaus.

Soweit diese von den Vertretern der exakten Wissenschaften herrührten, blieben sie gelegentliche und ganz sporadische Beobachtungen, die bald vorwiegend als Kuriosa betrachtet und zu allerlei Spielereien benutzt wurden. (Einen Überblick über diese Zeit gibt die kleine Monographie von E. COHEN, «*Das Lachgas – eine chemisch-kulturhistorische Studie*» [1907].) Die nächste bemerkenswerte Mitteilung über einen Narkoseversuch betrifft den Äther und stammt von MICHAEL FARADAY (1791–1867), dem wohl bedeutendsten Schüler DAVYS. Sie findet sich ohne jeden Zusammenhang im «*Journal of Science and the Arts*» (wie der genaue Titel lautet),

<sup>1</sup> Collect. Works 3, 276 (1839).

Jahrgang 1818, S. 158f., unter den «Miscellanea»: «Wirkungen des Einatmens von Schwefeläther-Dampf. Wenn der Dampf von Äther, mit gewöhnlicher Luft vermischt, eingeatmet wird, ruft er Wirkungen hervor, die sehr ähnlich sind denen, die durch Salpeteroxyd verursacht werden» (im Original kursiv). Ein zweckdienliches Verfahren, die Wirkung festzustellen, ist das folgende: Man führt eine Röhre in den oberen Teil einer Flasche ein, und indem man durch sie atmet, spürt man zunächst eine stimulierende Wirkung am Kehldeckel, aber diese nimmt bald ab, ein Gefühl des Andranges zum Kopf wird dann gewöhnlich empfunden und eine Folge von Wirkungen ähnlich denen, die durch Salpeteroxyd hervorgerufen werden. Wenn man die Röhre in die Flasche tiefer herablässt, wird mehr Äther bei jeder Inspiration eingeatmet, die Wirkung geht schneller vor sich, und die Empfindungen sind vollständiger in ihrer Ähnlichkeit mit denen des Gases. Beim Erproben der Wirkungen von Ätherdampf auf Personen, die gegenüber dem Salpeteroxyd besonders empfindlich sind, wurde ganz unerwartet die Ähnlichkeit der damit hervorgerufenen Empfindung beobachtet. Eine Person, die immer beim Inhalieren des Gases eine Gefühlsdepression empfindet, hatte die Empfindung gleicher Art wie beim Einatmen von (Äther-)Dampf. Es ist nötig. Vorsicht bei den Experimenten dieser Art walten zu lassen. Durch unvorsichtige Einatmung von Äther wurde ein Herr in einen sehr lethargischen Zustand versetzt, der mit gelegentlichen Perioden der Unterbrechung mehr als 30 Stunden andauerte, dazu kam eine starke Gemütsdepression; während vieler Tage war der Puls so geschwächt, daß beträchtliche Befürchtungen für sein Leben gehegt wurden.»

Auch diese Erfahrung blieb unausgenützt. Vielleicht war die daran geknüpfte Warnung schuld an dem Umstand, daß sich niemand weiter an die Beschäftigung mit dem Äther wagte. Zur Ehrenrettung der Ärzte muß aber doch gesagt sein, daß sich wenigstens ein Vertreter der praktischen Medizin intensiv mit Narkoseversuchen beschäftigte. Es war dies, wie man durch die Gedenkschrift aus dem «Wellcome Historical Medical Museum» (London 1930) in abschließender Weise informiert wurde, der englische Arzt HENRY HILL HICKMAN (gest. 1830). Doch blieb seinem im Druck erschienenen «Letter on Suspended Animation» (Ironbridge 1824) sowie seinen späteren persönlichen Bemühungen bei den französischen Gelehrten jeder Erfolg versagt. Besonders schmerzlich berührt einen die Tatsache, daß nicht einmal DAVY, der 1820–1827 Präsident der «Royal Society» war, die Bedeutung der mit Kohlensäuregas unternommenen Tierversuche HICKMANS erkannte. Der ideenreiche Arzt war dazu verurteilt, die Lebensschicksale der späteren amerikanischen Pioniere der Narkose gewissermaßen vorwegzunehmen. Wenn auch LARREY, der große Chirurg aus den Napoleonischen Kriegen, in der französischen Akademie für eine praktische Erprobung der narkotischen Wirkung dieses Stoffes am Menschen plädierte (1828), so trug doch die Resignation des einflußreichen VELPEAU den Sieg davon, der noch im Jahre 1839 schreiben konnte<sup>1</sup>: «Den Schmerz bei chirurgischen Operationen zu vermeiden, ist eine Chimäre, die zu erreichen wir heutzutage nicht hoffen dürfen. Messer und Schmerz sind zwei Begriffe, die sich im Denken des Patienten niemals voneinander trennen lassen; und wir Chirurgen müssen deren gegenseitige Verknüpfung hinnehmen.»

H. BUESS

## The Centenary of the Chemical Society in London

The Chemical Society is to celebrate the centenary of its foundation in July 1947. But for the war the celebrations would have taken place in 1941, for it was “on the 23rd February, 1841, that twenty-five gentlemen interested in the prosecution of chemistry met together at the Society of Arts to consider whether it be expedient to form a Chemical Society”. These twenty-five gentlemen did deem it expedient and so the Chemical Society was born. It was the first Society formed solely for the study of chemistry and although there had been small private chemical societies before 1841 none lasted for any great length of time. At its first general meeting THOMAS GRAHAM, the most distinguished chemist of his time, the pioneer of colloid chemistry and a discoverer of much important new chemical knowledge, was elected the first President. The organizer of the meeting on the 23rd February, 1841, and the Society's first Secretary was ROBERT WARINGTON. These two men were the leaders of the new Society and among its present day possessions one of the most valuable is the 100 year old Obligation Book which is still signed by new Fellows on their admission and contains as its first signatures the names of those two pioneers.

The Fellowship of the Society has grown from those twenty-five gentlemen in 1841 to over 6,000. The study of chemistry as a whole has remained its object; because of this the Society has always maintained a special place in the world of chemistry. It has not pursued the purely professional nor has it specially fostered industrial chemistry although many great industries have been based on fundamental discoveries made by its Fellows. The professional affairs of chemists are now the province of the Royal Institute of Chemistry (founded in 1877) and industrial chemistry is the concern of The Society of Chemical Industry (founded in 1881). Both these organizations were offshoots of the Chemical Society, as were other societies specializing in subdivisions of the subject. To-day some of these offshoots, having meantime grown in stature and importance, are again joined with the parent body in The Chemical Council, which consists of representatives of various chemical organizations and through which chemical industry and individuals subscribe to provide assistance in the publication of chemical research and information. Success has from the first attended on the Chemical Society and has been due almost entirely to the ready means it has provided chemists of publishing their discoveries and affording them a place for discussion and mutual interchange of ideas. The Society has been the model and the elder sister of similar chemical societies set up in other countries, particularly those of Germany, France, and the United States of America.

The science of chemistry has made great advances since 1841; a glance through the list of Presidents of the Society provides convincing evidence of the important part played by its Fellows—to name but a few, GRAHAM, HOFMANN, WILLIAMSON, EDWARD FRANKLAND, ODLING, GILBERT, Sir WILLIAM and W. H. PERKIN, CROOKES, RAMSAY, DEWAR, ARMSTRONG, MELDOLA and POPE—every one of these is associated with fundamental chemical discoveries of far-reaching importance.

The discovery of mauve by PERKIN is an example of the way in which the work of the research chemist may have a profound influence on social and economic development. From this early discovery has grown the whole of the present day coal tar industry embracing

<sup>1</sup> Nach WILLIAM H. WELCH, A Consideration of Surgical Anesthesia, 1908.

dyestuffs manufacture, synthetic medicinals, the photographic industry and much more. The pure research on the growth of plants by GILBERT and LAWES at Rothamsted formed the basis of the vast present day synthetic fertilizer industry, the importance of which in the production of food needs no emphasizing in a hungry world. Every day we can see evidence of the work of men like CROOKES, DEWAR and RAMSAY. The cathode ray tube of CROOKES is the direct ancestor of our television screens, the thermos flask of DEWAR is one example of the application of DEWAR's low temperature experiments and neon display signs are but one instance of the use man has made of RAMSAY's epoch-making discovery of the rare gases. Innumerable instances of benefits to mankind from the discoveries made by the Fellows in their original researches can be cited from the rich proud history of the Society.

With such a history and with its present day virility the Society is clearly justified in planning to make the celebration of its Centenary an important event. The importance was indeed internationally recognized in the decision taken in Rome in 1938 by the International Union of Pure and Applied Chemistry to hold its next International Congress in London at the time of the Centenary of the Chemical Society. This decision is to be implemented next year and immediately following the celebrations on July 15th to July 17th 1947, the Eleventh International Congress of Pure and Applied Chemistry will also take place in London.

An international outlook has always been characteristic of the Society and this will be reflected in the series of social and scientific events which will constitute the three days of celebrations. Many distinguished overseas delegates are to be invited. These will include the Honorary Fellows of the Society, among whom are the world's greatest chemists of to-day. If those invited are able to accept we shall see in London in July 1947 perhaps the greatest international gathering of chemists that will ever have taken place. One of these distinguished chemists will be invited to follow in the line of DUMAS, CANNIZZARO, WURTZ, MENDELEJEW, OSTWALD, FISCHER, RICHARDS, ARRHENIUS, BOHR, DEBYE, RUTHERFORD and LANGMUIR as the Society's Faraday Lecturer. The Faraday Lectureship was founded in 1867 to commemorate the name of MICHAEL FARADAY, who was elected a Fellow of the Society in 1842 and was one of its Vice-Presidents. In addition to the Faraday Lecture, it is intended that there should be a centenary address and a formal ceremony for the presentation of addresses. It is also hoped to arrange a number of scientific lectures, visits to places of interest in the London area and an exhibition which will be at the Science Museum during the period of the celebrations and the International Congress.

The Chemical Society is already well forward in planning for the occasion and has enrolled some of its lead-

ing Fellows as an Executive Committee which has put the arrangements of details in the hands of a number of Sub-Committees; the chairmen of these are indicated in the following list of the members of the Executive.

Professor C. N. HINSCHELWOOD (President of the Society) as Chairman  
 Dr. M. P. APPLEBEY  
 Mr. A. L. BACHARACH (Chairman of the Publicity Sub-Committee)  
 Dr. G. M. BENNETT  
 Mr. S. E. CARR  
 Dr. F. H. CARR  
 Professor J. W. COOK  
 Dr. C. J. T. CRONSHAW  
 Mr. F. P. DUNN (Treasurer of the Society and Chairman of Finance Sub-Committee)  
 Sir ALFRED EGERTON  
 Professor A. FINDLAY (Chairman of Meetings, Entertainments and Social Functions Sub-Committee)  
 Professor C. S. GIBSON  
 Professor J. M. GULLAND  
 Sir IAN HEILBRON (Chairman of the Reception, Membership and Accommodation Sub-Committee)  
 Lady HEILBRON (Chairman of the Ladies Sub-Committee)  
 Professor D. H. HEY (Honorary Secretary of the Society)  
 Professor E. L. HIRST  
 Professor C. K. INGOLD  
 Dr. L. H. LAMPITT  
 Dr. R. P. LINSTEAD  
 Professor T. S. MOORE (Chairman of the Centenary Volume Sub-Committee)  
 Sir ROBERT PICKARD  
 Mr. H. V. POTTER  
 Mr. J. DAVIDSON PRATT  
 Professor E. K. RIDEAL  
 Sir ROBERT ROBERTSON (Chairman of the Exhibition Sub-Committee)  
 Sir ROBERT ROBINSON  
 Dr. G. ROCHE LYNCH  
 Dr. F. ROFFEY  
 Professor N. V. SIDGWICK  
 Dr. J. L. SIMONSEN (Honorary Secretary of the Society)  
 Professor A. R. TODD  
 Professor W. WARDLAW (Honorary Secretary of the Society) with Dr. D. C. MARTIN (General Secretary of the Society), as Secretary.

### Corrigendum

Exper. 2, 378 (1946)

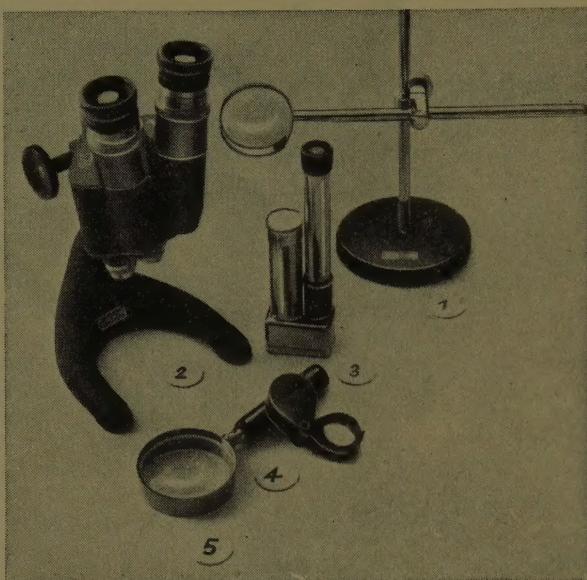
Im Bericht über «X-ray analysis during the war years, 1946 Conference» war beim Referat von R. W. G. WYCKOFF angegeben worden, daß einzelne Tabakmosaikvirusteilchen von  $8 \text{ \AA}$  Durchmesser sichtbar gemacht werden konnten. Diese Angabe beruht auf einem Irrtum und muß durch den Wert  $125 \text{ \AA}$  ersetzt werden.

DDT **Geigy** DDT



**J. R. Geigy A. G. Basel (Schweiz)**

***Schöpfer und Pioniere der DDT-Insektizide***



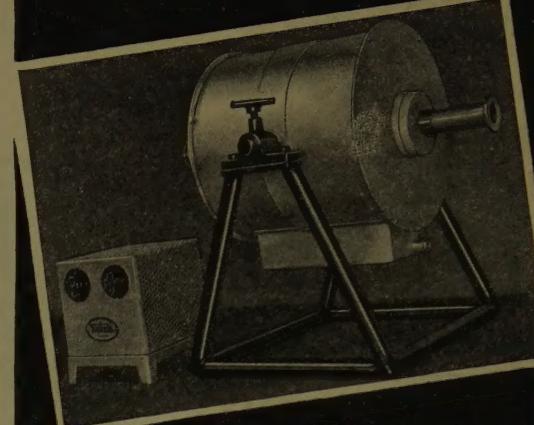
1 Ständerlupe, allseitig verstellbar  
 2 Stereoskopische Prismenlupe:  
 Ausführung a) Vergrößerungen  
 15- und 30fach  
 Ausführung b) Vergrößerungen  
 25- und 50fach  
 Ausführung c) Vergrößerungen  
 50- und 100fach.  
 3 Taschenmikroskop, in hübscher,  
 verchromter Ausführung, eingebau-  
 te Beleuchtung, Vergrößerungen  
 entweder 10-25- od. 25-35fach.  
 4 Bequeme Einschlaglupe, Vergrö-  
 ßerung 8fach (auch andere Ver-  
 größerungen sind lieferbar).  
 5 Handlupe mit Griff.

**STRÜBIN & Co.**

OPTIK - PHOTO - KINO

Gerbergasse 25, Basel Tel. (61) 4 46 00

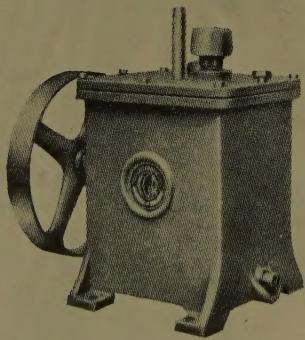
**Salvis**



ELEKTRISCHE WÄRMEGERÄTE  
 FÜR LABORATORIEN

**SALVIS AG. LUZERN**  
 FABRIK ELEKTR. APPARATE

## Hochvakuumpumpen



Rotierende Ölluftpumpen aus Eisen  
 Quecksilber-Diffusionsluftpumpen aus Metall  
 Öldiffusionsluftpumpen

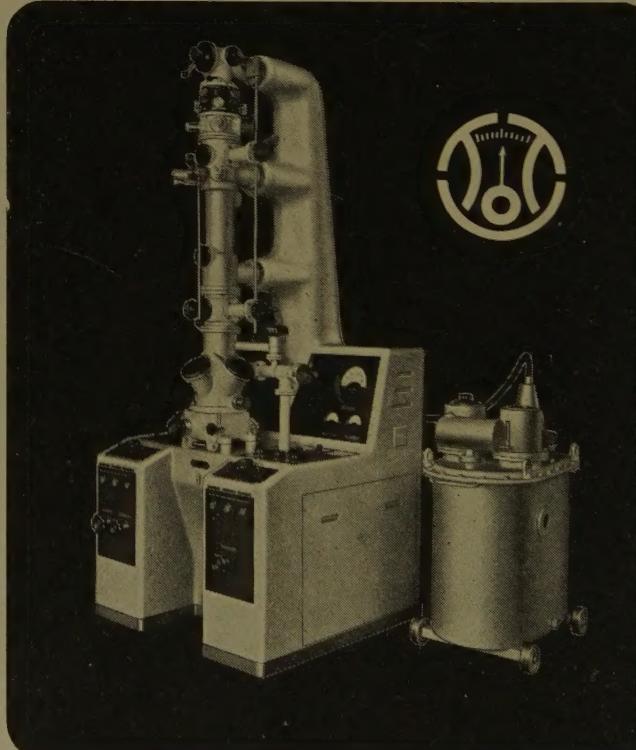
Verlangen Sie Sonderprospekt

**CARL KIRCHNER AG., BERN**

Freiestraße 12

Telephon 2 45 96

## ELEKTRONENMIKROSKOP



**Trüb, Täuber & Co. AG.**

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich

The  
**CHRONICA BOTANICA Co.**  
International Plant Science Publishers

CATALOGUES SENT ON REQUEST

**WALTHAM - MASSACHUSETTS**  
**U.S.A.**

MILLIMETER- UND  
LOGARITHMEN-PAPIERE  
ED. AERNI-LEUCH, BERN  
Fabrikation technischer Papiere



**REICHERT**

**STEREO-MIKROSKOPE**

Type Greenough «Mak K» — sofort lieferbar

Generalvertretung für die Schweiz:

**CARL BITTMANN**  
**BASEL**

Telephon (061) 22238 Petersgraben 33

**DIAZIL**

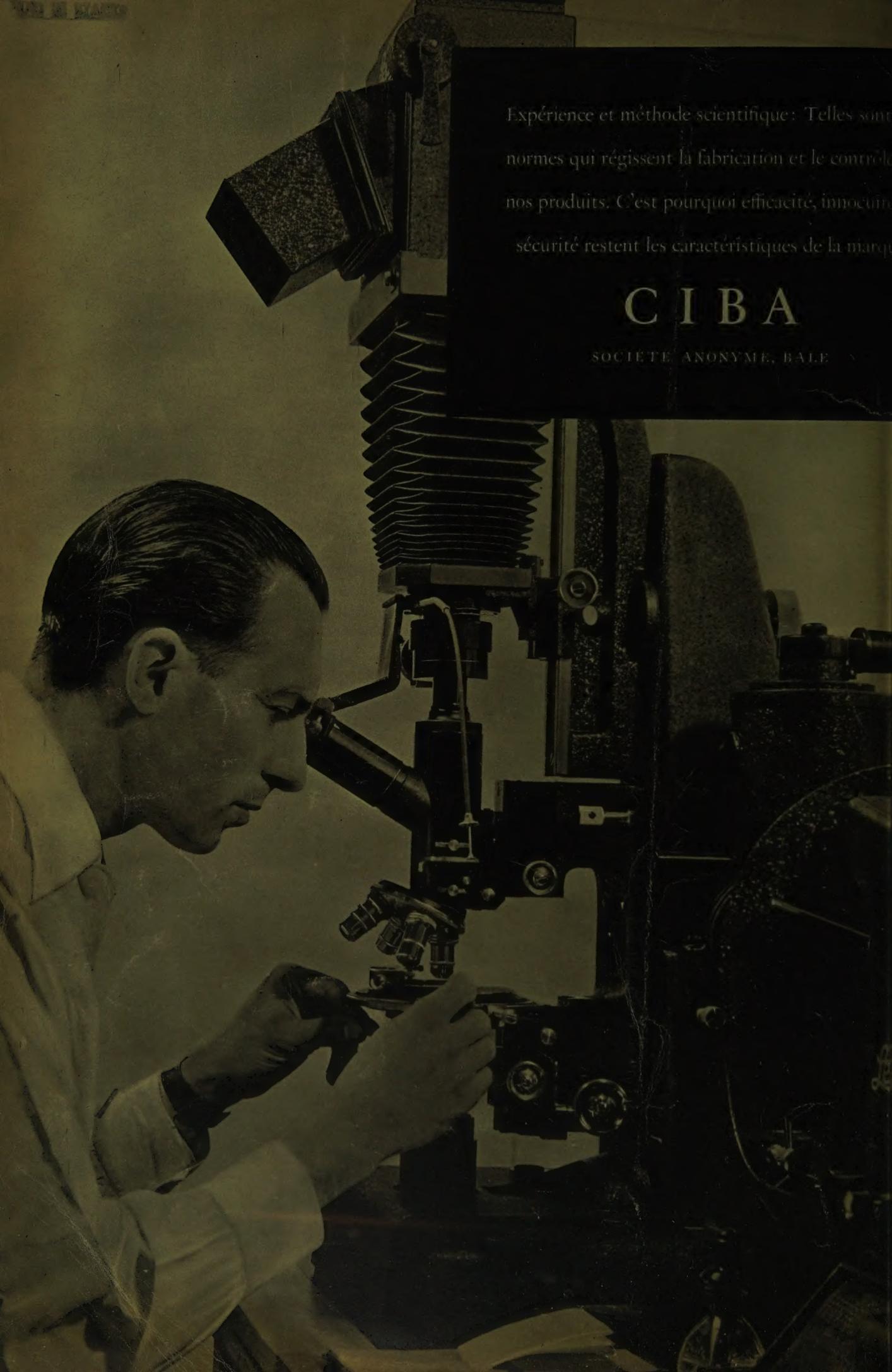
das 4,6-Dimethylderivat des Sulfapyrimidins

Dieses Chemotherapeutikum zeigt eine lange Verweilzeit im Blut und schließt, auch bei massiver Verabreichung, renale Komplikationen aus.

Verkaufsformen: Tabletten	} kassenzulässig	Pulvis pro receptura
Ampullen		Augensalbe



**SCHAFFHAUSEN**



Expérience et méthode scientifique: Telles sont  
normes qui régissent la fabrication et le contrôle  
nos produits. C'est pourquoi efficacité, innocuité  
sécurité restent les caractéristiques de la marque

C I B A

SOCIÉTÉ ANONYME, BALE